



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0118149
(43) 공개일자 2023년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6803 (2023.08)
(21) 출원번호 10-2023-7022941
(22) 출원일자(국제) 2021년12월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년07월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/062824
(87) 국제공개번호 WO 2022/125908
국제공개일자 2022년06월16일
(30) 우선권주장
63/124,396 2020년12월11일 미국(US)

(71) 출원인
볼트 바이오테라퓨틱스 인코퍼레이티드
미국 캘리포니아 94063 레드우드 시티 체사피크
드라이브 900
(72) 발명자
애커먼, 셸리 에린
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체사피크
드라이브900
알론소, 마이클 엔.
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체사피크
드라이브900
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 항-PD-L1 면역접합체, 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 접합에 의해 하나 이상의 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 유도체에 연결된 항-PD-L1 항체를 포함하는 화학식 I의 면역접합체를 제공한다. 본 발명은 또한 반응성 작용기를 포함하는 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 유도체 중간체 조성물을 제공한다. 이러한 중간체 조성물은 링커 또는 연결 모이어티를 통한 면역접합체의 형성에 적합한 기질이다. 본 발명은 추가로 면역접합체로 암을 치료하는 방법을 제공한다.

대표도

결합체	서열 번호:	HCDR1	서열 번호:	HCDR2	서열 번호:	HCDR3	서열 번호:	LCDR1	서열 번호:	LCDR2	서열 번호:	LCDR3
1	1	SYAIS	24	VINPSAGST DYAQKFQG	58	DLYPYVVVVAAGS YGMDV	96	RASQGIDSYLA	129	AASSLQS	152	QQSYSTPIT
2	2	SYVMH	25	WMNPNSDI AGYAKKFQ G	59	PSIVGAYDAFDI	97	RASQSISSWLA	129	AASSLQS	153	QQSYTTPIT
3	3	RHLLH	26	WISPOHGV RNYAQKFQ G	60	ESVEGYFDL	98	RASQSISSYLN	129	AASSLQS	154	QQIFSTPLT
4	4	SHMH	27	WVSPSHGL TGYAQKFQ G	61	DNWNVHDAFDI	99	RASQGISSYLA	130	GASNLQS	155	QQSYSTPLT
5	5	RFMH	28	WMSLNSGL TGYAQKFQ G	62	GTYNDAFDI	100	RASQTISNYLN	129	AASSLQS	153	QQSYTTPIT
6	6	SYVHI	29	WMKPSSGT TGYAQKFQ G	63	EQWLVNDAFDI	101	RASQSVDRNYVT	131	GASTRAT	156	QQSYTTPYT
7	7	NYVHI	30	WMNPNGD VAGYAKKF QG	64	DSSGWMRNDAFDI	102	RASQGISQYLA	132	GASNLHS	157	QQTFITPLT
8	2	SYVMH	31	GIDPNSGGT NYAQKFQG	65	SMFPTIFGDNAFDI	103	QASQDIGNYLN	133	AASSLES	155	QQSYSTPLT
9	8	HYVMH	32	WMNPDSGS TGYAQKFQ G	66	ALFPYPFYYYMD V	104	RASQGIRNDLG	134	SASNLQS	158	QQANSFPFT
10	9	GYVMH	33	WMSLNSGL TGYAQKFQ G	67	DRGWFDP	97	RASQSISSWLA	135	AASTLES	159	QQSYTTPYS

(52) CPC특허분류

A61K 47/6889 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

(72) 발명자

도르난, 데이비드

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체사피크 드
라이브900

코와네츠, 마르친

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체사피크 드
라이브900

쿠디르카, 로마스

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체사피크 드
라이브900

리, 아서

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체사피크 드
라이브900

말레트, 윌리엄

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체사피크 드
라이브900

사피나, 브라이언

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체사피크 드
라이브900

조우, 매튜

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 체사피크 드
라이브900

명세서

청구범위

청구항 1

링커에 의해 하나 이상의 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 모이어티에 공유 부착된 항체를 포함하고 하기 화학식 I 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는 면역접합체:

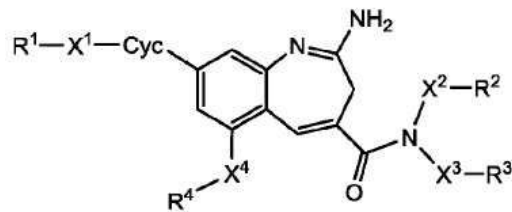


식 중:

Ab는 PD-L1에 결합하는 항원 결합 도메인을 갖는 항체 작제물이고;

p는 1 내지 8의 정수이고;

CycBz는 하기 화학식을 갖는 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 모이어티이고:



Cyc는 페닐디일, 헤테로사이클릴디일 및 헤테로아릴디일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹, R², R³, 및 R⁴는 H, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₂ 카보사이클릴, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₉ 헤테로사이클릴, 및 C₁-C₂₀ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 하기로부터 선택된 하나 이상의 군으로부터 독립적으로 및 선택적으로 치환되고

-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)-*;

-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)₂;

-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-OR⁵;

-(C₃-C₁₂ 카보사이클릴);

-(C₃-C₁₂ 카보사이클릴)-*;

-(C₃-C₁₂ 카보사이클릴)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-NR⁵-*

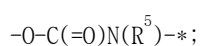
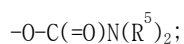
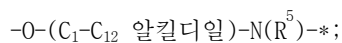
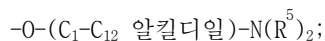
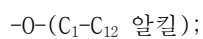
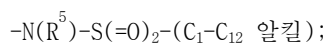
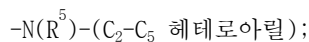
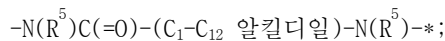
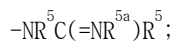
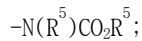
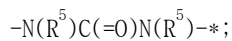
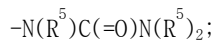
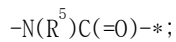
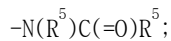
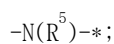
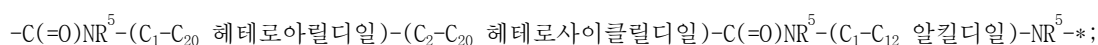
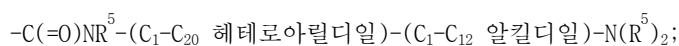
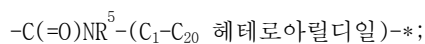
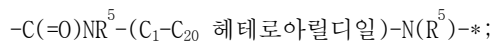
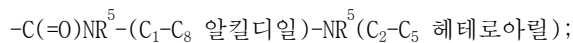
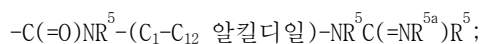
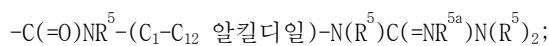
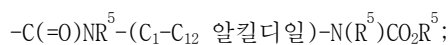
-(C₃-C₁₂ 카보사이클릴)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)₂;

-(C₃-C₁₂ 카보사이클릴)-NR⁵-C(=NR⁵)NR⁵-*

-(C₆-C₂₀ 아릴);

-(C₆-C₂₀ 아릴디일)-*;

$-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-N(R^5)-*$;
 $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
 $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-*$;
 $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
 $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-NR^5-C(=NR^{5a})N(R^5)-*$;
 $-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴})$;
 $-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴})-*$;
 $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-NR^5-*$;
 $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
 $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
 $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-NR^5-C(=NR^{5a})NR^5-*$;
 $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-NR^5-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
 $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-*$;
 $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})$;
 $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-*$;
 $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
 $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
 $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-NR^5-C(=NR^{5a})N(R^5)-*$;
 $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴디일})-N(R^5)C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
 $-C(=O)-*$;
 $-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
 $-C(=O)-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-*$;
 $-C(=O)N(R^5)_2$;
 $-C(=O)N(R^5)-*$;
 $-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)C(=O)R^5$;
 $-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)C(=O)N(R^5)_2$;



$-S(=O)_2-(C_2-C_{20}$ 헤테로사이클릴디일)-*

$-S(=O)_2-(C_2-C_{20}$ 헤테로사이클릴디일)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)₂;

$-S(=O)_2-(C_2-C_{20}$ 헤테로사이클릴디일)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-NR⁵-*; 및

$-S(=O)_2-(C_2-C_{20}$ 헤테로사이클릴디일)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-OH;

또는 R² 및 R³은 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

X¹, X², X³, 및 X⁴는 결합, C(=O), C(=O)N(R⁵), O, N(R⁵), S, S(O)₂, 및 S(O)₂N(R⁵)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁵는 H, C₆-C₂₀ 아릴, C₃-C₁₂ 카보사이클릴, C₆-C₂₀ 아릴디일, C₁-C₁₂ 알킬, 및 C₁-C₁₂ 알킬디일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R⁵ 기는 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

R^{5a}는 C₆-C₂₀ 아릴 및 C₁-C₂₀ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서 별표 *는 L의 부착 부위를 나타내고, 그리고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나는 L에 부착되고;

L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 링커이고:

$-C(=O)-PEG-$;

$-C(=O)-PEG-C(=O)N(R^6)(C_1-C_{12}$ 알킬디일)C(=O)-Gluc-;

$-C(=O)-PEG-O-$;

$-C(=O)-PEG-O-C(=O)-$;

$-C(=O)-PEG-C(=O)-$;

$-C(=O)-PEG-C(=O)-PEP-$;

$-C(=O)-PEG-N(R^6)-$;

$-C(=O)-PEG-N(R^6)-C(=O)-$;

$-C(=O)-PEG-N(R^6)-PEG-C(=O)-PEP-$;

$-C(=O)-PEG-N^+(R^6)_2-PEG-C(=O)-PEP-$;

$-C(=O)-PEG-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)-;

$-C(=O)-PEG-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)N(R⁶)C(=O)-(C₂-C₅ 모노헤테로사이클릴디일)-;

$-C(=O)-PEG-SS-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)-OC(=O)-;

$-C(=O)-PEG-SS-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)-C(=O)-;

$-C(=O)-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)-C(=O)-PEP-;

$-C(=O)-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)-C(=O)-PEP-N(R⁶)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-;

$-C(=O)-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)-C(=O)-PEP-N(R⁶)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)-C(=O);

-C(=O)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-C(=O)-PEP-N(R⁶)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁶)C(=O)-(C₂-C₅ 모노헤테로사이클릴디일)-;

-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-;

-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-C(=O)N(R⁶)(C₁-C₁₂ 알킬디일)C(=O)Gluc-;

-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-O-;

-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-O-C(=O)-;

-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-C(=O)-;

-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-N(R⁵)-;

-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-N(R⁵)-C(=O)-;

-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-C(=O)-PEP-;

-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-SS-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-OC(=O)-;

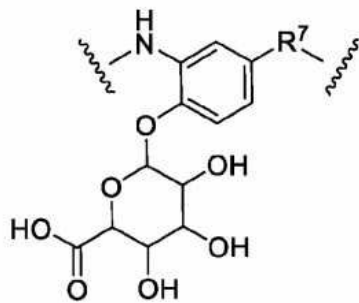
-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)-PEP-N(R⁶)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-;

-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)-PEP-N(R⁶)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)N(R⁶)C(=O)-; 및

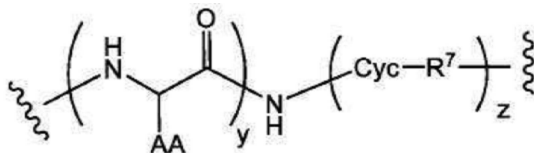
-석신이미달-(CH₂)_m-C(=O)-PEP-N(R⁶)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)N(R⁶)C(=O)-(C₂-C₅ 모노헤테로사이클릴디일)-;

R⁶는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

PEG는 식: -(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_m-을 가지며; m은 1 내지 5의 정수이고, n은 2 내지 50의 정수이고;



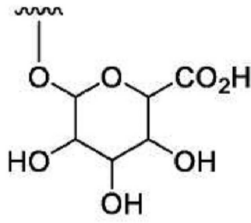
Gluc는 화학식 을 가지며;



PEP는 화학식 을 가지며,

여기서 AA는 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄, 또는 AA 중 하나 이상으로부터 독립적으로 선택되고, 인접한 질소 원자는 5-원 고리 프롤린 아미노산을 형성하고, 물결선은 부착점을 나타내고;

Cyc는 C₆-C₂₀ 아릴디일 및 C₁-C₂₀ 헤테로아릴디일로부터 선택되고, 이는 F, Cl, NO₂, -OH, -OCH₃, 및 구조:



를 갖는 글루쿠론산으로부터 선택된 하나 이상의 군으로부터 선택적으로 치환되고:

R^7 는 $-\text{CH}(R^8)\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(R^8)-$, 및 $-\text{CH}(R^8)\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^8 는 H, C_1-C_6 알킬, $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^9)_2$ 로부터 선택되고, 여기서 R^9 는 H, C_1-C_{12} 알킬, 및 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 m은 1 내지 5의 정수이고, n은 2 내지 50의 정수이고, 또는 2개의 R^9 기는 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

y는 2 내지 12의 정수이고;

z는 0 또는 1이고; 그리고

알킬, 알킬디일, 알케닐, 알케닐디일, 알키닐, 알키닐디일, 아릴, 아릴디일, 카보사이클릴, 카보사이클릴디일, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴디일, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴디일은 F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{H}$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, 및 $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 독립적으로 그리고 선택적으로 치환됨.

청구항 2

제1항에 있어서, 항체는 아테졸리주맵, 더발루맵, 및 아벨루맵, 또는 그의 바이오시밀러 또는 바이오베터로 이루어진 군으로부터 선택되는, 면역접합체.

청구항 3

제1항에 있어서, 항체 작제물은 유형 A PD-L1 항체이고 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하고, 여기서:

면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호: 1-23 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1 (HCDR1), 서열번호: 24-57 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2 (HCDR2), 및 서열번호: 58-95 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3 (HCDR3)을 포함하거나;

면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호: 96-128 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1 (LCDR1), 서열번호: 129-151 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2 (LCDR2), 및 서열번호: 152-155 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3 (LCDR3)을 포함하고;

서열은 도 1-4로부터의 것인, 면역접합체.

청구항 4

제1항에 있어서, 항체 작제물은 유형 A PD-L1 항체이고 서열번호: 223-264 중 임의의 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 영역 또는 적어도 그들의 CDR; 및 서열번호: 265-306 중 임의의 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 영역 또는 적어도 그들의 CDR을 포함하고;

서열은 도 1-4로부터의 것인, 면역접합체.

청구항 5

제1항에 있어서, 항체 작제물은 유형 A PD-L1 항체이고 서열번호: 223-264 중 임의의 하나에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드, 및 서열번호: 265-306 중 임의의 하나에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하고;

서열은 도 1-4로부터의 것인, 면역접합체.

청구항 6

제1항에 있어서, 항체 작제물은 유형 A PD-L1 항체이고 도 1a-d의 PD-L1 결합체의 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 폴리펩티드, 또는 적어도 그들의 CDR을 포함하는, 면역접합체.

청구항 7

제1항에 있어서, 항체 작제물은 유형 B PD-L1 항체이고 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하고, 여기서:

면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호: 1-14 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1 (HCDR1), 서열번호: 15-31 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2 (HCDR2), 및 서열번호: 32-52 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3 (HCDR3)을 포함하거나;

면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호: 53-67 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1 (LCDR1), 서열번호: 68-79 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2 (LCDR2), 및 서열번호: 80-91 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3 (LCDR3)을 포함하고;

서열은 도 5-8로부터의 것인, 면역접합체.

청구항 8

제1항에 있어서, 항체 작제물은 유형 B PD-L1 항체이고 서열번호: 123-143 중 임의의 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 영역 또는 적어도 그들의 CDR; 및 서열번호: 144-164 중 임의의 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 영역 또는 적어도 그들의 CDR을 포함하고;

서열은 도 5-8로부터의 것인, 면역접합체.

청구항 9

제1항에 있어서, 항체 작제물은 유형 B PD-L1 항체이고 서열번호: 123-143 중 임의의 하나에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드, 및 서열번호: 144-164 중 임의의 하나에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하고;

서열은 도 5-8로부터의 것인, 면역접합체.

청구항 10

제1항에 있어서, 항체 작제물은 유형 B PD-L1 항체이고 도 5a-b의 PD-L1 결합체의 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 폴리펩티드, 또는 적어도 그들의 CDR을 포함하는, 면역접합체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 은 결합이고, R^1 은 H인, 면역접합체.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 는 결합이고, R^2 는 C_1-C_8 알킬인, 면역접합체.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X^2 및 X^3 각각은 결합이고, 그리고 R^2 및 R^3 은 C_1-C_8 알킬, $-O-(C_1-C_{12}$ 알킬), $-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- OR^5 , $-(C_1-C_8$ 알킬디일)- $N(R^5)CO_2R^5$, $-(C_1-C_{12}$ 알킬)- $OC(O)N(R^5)_2$, $-O-(C_1-C_{12}$ 알킬)- $N(R^5)CO_2R^5$, 및 $-O-(C_1-C_{12}$ 알킬)- $OC(O)N(R^5)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는, 면역접합체.

청구항 14

제13항에 있어서, R^2 는 C_1-C_8 알킬이고 R^3 은 $-(C_1-C_8$ 알킬디일)- $N(R^5)CO_2R^5$ 인, 면역접합체.

청구항 15

제14항에 있어서, R^2 는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이고 R^3 은 $-CH_2CH_2CH_2NHCO_2(t-Bu)$, $-OCH_2CH_2NHCO_2$ (사이클로부틸), 및 $-CH_2CH_2CH_2NHCO_2$ (사이클로부틸)로부터 선택되는, 면역접합체.

청구항 16

제13항에 있어서, R^2 및 R^3 각각은 독립적으로 $-CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, 및 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 로부터 선택되는, 면역접합체.

청구항 17

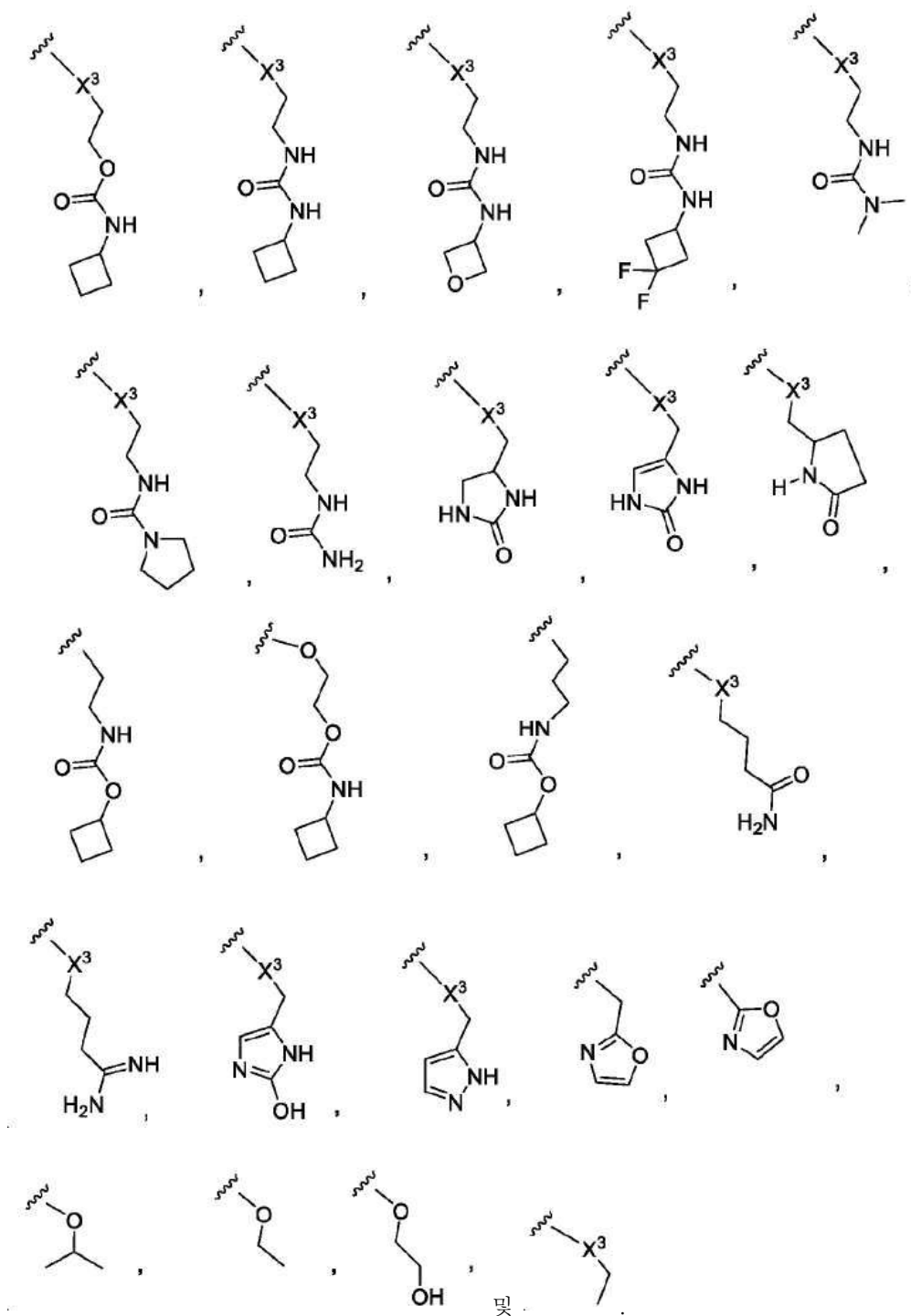
제16항에 있어서, R^2 및 R^3 각각은 $-CH_2CH_2CH_3$ 인, 면역접합체.

청구항 18

제16항에 있어서, R^2 는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이고 R^3 은 $-OCH_2CH_3$ 인, 면역접합체.

청구항 19

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X^3-R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 면역접합체:



청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X^4 는 결합이고, R^4 는 H인, 면역접합체.

청구항 21

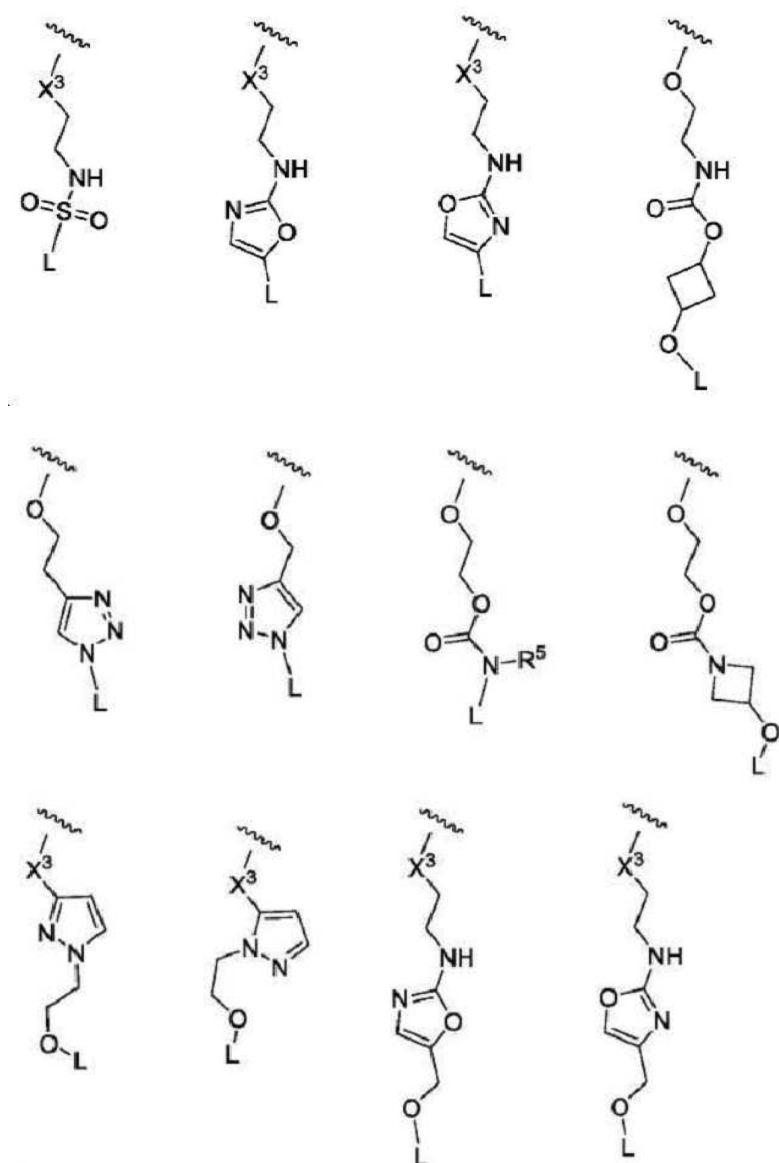
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 L에 부착되는, 면역접합체.

청구항 22

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 또는 R^3 은 L에 부착되는, 면역접합체.

청구항 23

제22항에 있어서, X^3 - R^3 -L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 면역접합체:



여기서 물결선은 N에 대한 부착점을 나타낸다.

청구항 24

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 C_1 - C_{12} 알킬인, 면역접합체.

청구항 25

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 $-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- $N(R^5)$ -*이고; 여기서 별표 *는 L의 부착 부위를 나타내는, 면역접합체.

청구항 26

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L은 $-C(=O)$ -PEG- 또는 $-C(=O)$ -PEG- $C(=O)$ -인, 면역접합체.

청구항 27

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L은 항체의 시스테인 티올에 부착되는, 면역접합체.

청구항 28

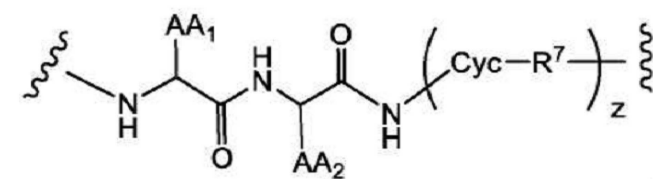
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, PEG에 대해, m은 1 또는 2이고, n은 2 내지 10의 정수인, 면역접합체.

청구항 29

제28항에 있어서, n은 10인, 면역접합체.

청구항 30

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L은 PEP를 포함하고 PEP는 디펩티드이고 하기 화학식을 갖는, 면역접합체:



청구항 31

제30항에 있어서, AA₁ 및 AA₂는 H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂(C₆H₅), -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, -CHCH(CH₃)CH₃, -CH₂SO₃H, 및 -CH₂CH₂CH₂NHC(O)NH₂로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 AA₁ 및 AA₂는 5-원 고리 프롤린 아미노산을 형성하는, 면역접합체.

청구항 32

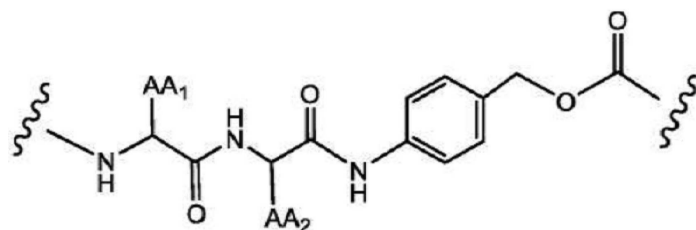
제30항에 있어서, AA₁은 -CH(CH₃)₂이고, AA₂는 -CH₂CH₂CH₂NHC(O)NH₂인, 면역접합체.

청구항 33

제30항에 있어서, AA₁ 및 AA₂는 GlcNAc 아스파르트산, -CH₂SO₃H, 및 -CH₂OPO₃H로부터 독립적으로 선택되는, 면역접합체.

청구항 34

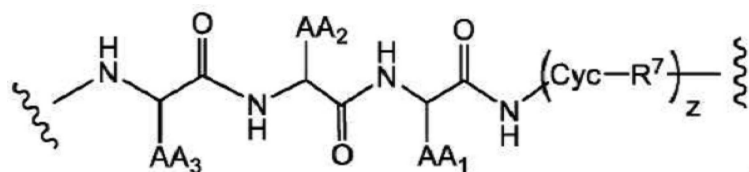
제30항에 있어서, PEP는 하기 화학식을 갖는, 면역접합체:



식 중 AA₁ 및 AA₂는 자연 발생 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택됨.

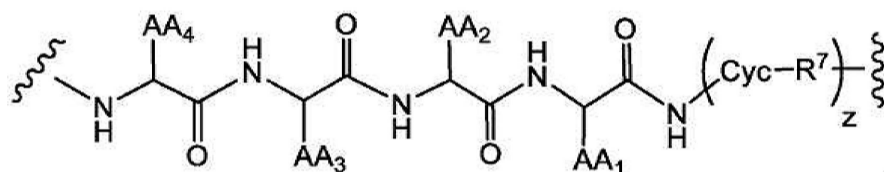
청구항 35

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L은 PEP를 포함하고 PEP는 트리펩티드이고 하기 화학식을 갖는, 면역접합체:



청구항 36

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L은 PEP를 포함하고 PEP는 테트라펩티드이고 하기 화학식을 갖는, 면역접합체:



청구항 37

제36항에 있어서,

AA₁은 Abu, Ala, 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택되고;

AA₂는 Nle(O-Bzl), Oic 및 Pro로 이루어진 군으로부터 선택되고;

AA₃은 Ala 및 Met(O)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

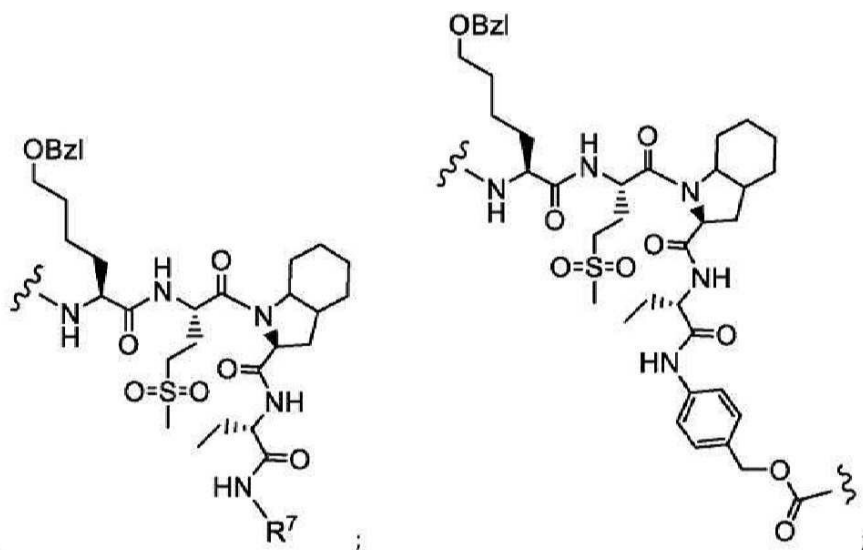
AA₄는 Oic, Arg(NO₂), Bpa, 및 Nle(O-Bzl)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 면역접합체.

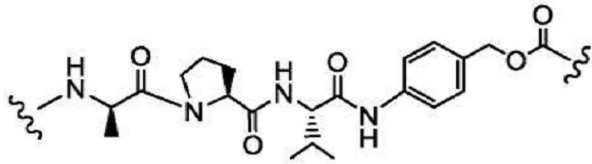
청구항 38

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L은 PEP를 포함하고 PEP는 Ala-Pro-Val, Asn-Pro-Val, Ala-Ala-Val, Ala-Ala-Pro-Ala (서열번호: 473), Ala-Ala-Pro-Val (서열번호: 474), 및 Ala-Ala-Pro-Nva (서열번호: 475)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 면역접합체.

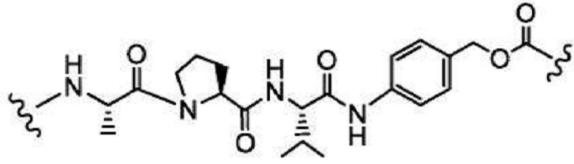
청구항 39

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L은 PEP를 포함하고 PEP는 하기 구조로부터 선택되는, 면역접합체:



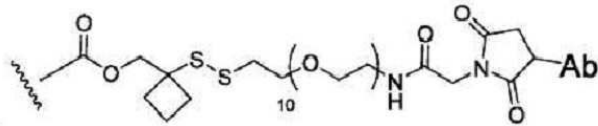
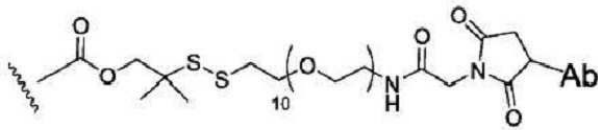
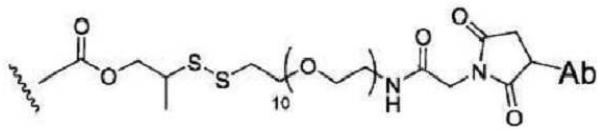
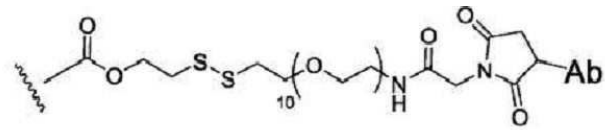


및



청구항 40

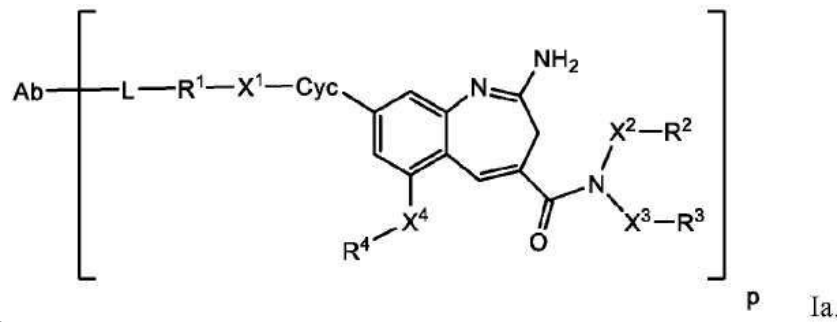
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L은 하기 구조로부터 선택되는, 면역접합체:



여기서 물결선은 R⁵에 대한 부착을 나타낸다.

청구항 41

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 Ia를 갖는, 면역접합체:



청구항 42

제41항에 있어서, X⁴는 결합이고 R⁴는 H인, 면역접합체.

청구항 43

제41항에 있어서, Cyc는 피리딜디일, 피리미딜디일, 피라졸릴디일, 피페라지닐디일, 피페리디닐디일, 및 피라지닐디일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 면역접합체.

청구항 44

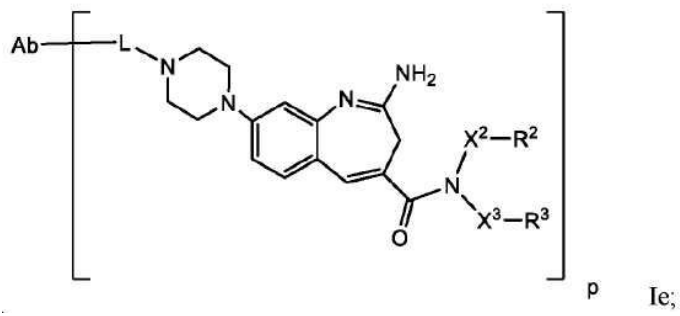
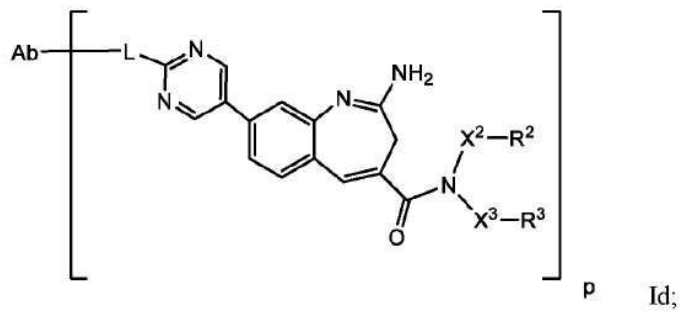
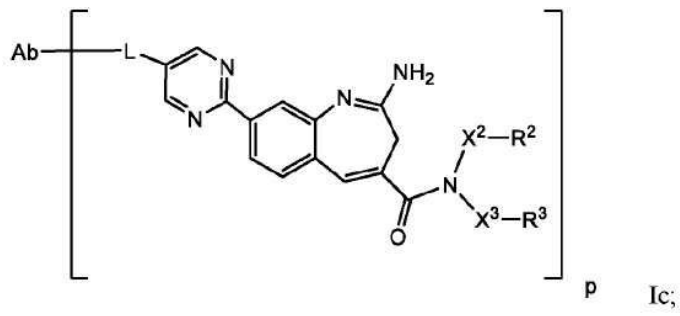
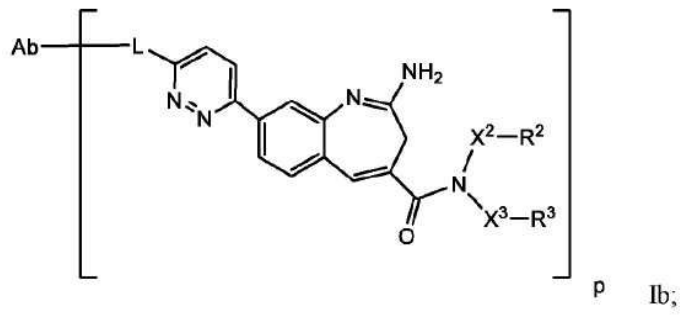
제41항에 있어서, X^2 및 X^3 각각은 결합이고, 그리고 R^2 및 R^3 은 C_1-C_8 알킬, $-O-(C_1-C_{12}$ 알킬), $-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- OR^5 , $-(C_1-C_8$ 알킬디일)- $N(R^5)CO_2R^5$, $-(C_1-C_{12}$ 알킬)- $OC(O)N(R^5)_2$, $-O-(C_1-C_{12}$ 알킬)- $N(R^5)CO_2R^5$, 및 $-O-(C_1-C_{12}$ 알킬)- $OC(O)N(R^5)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는, 면역접합체.

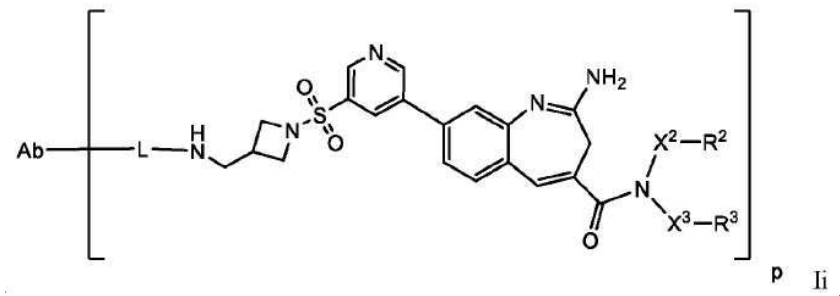
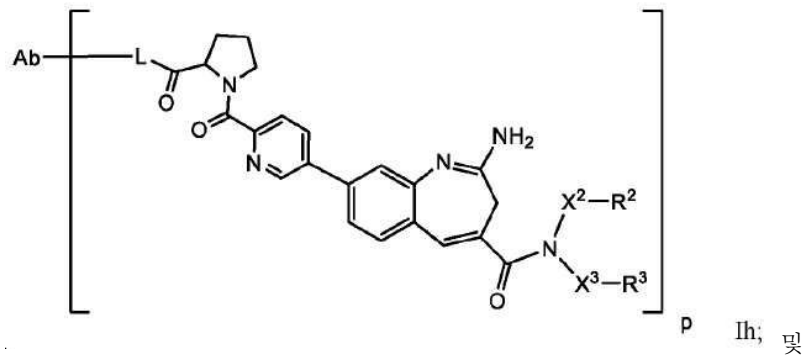
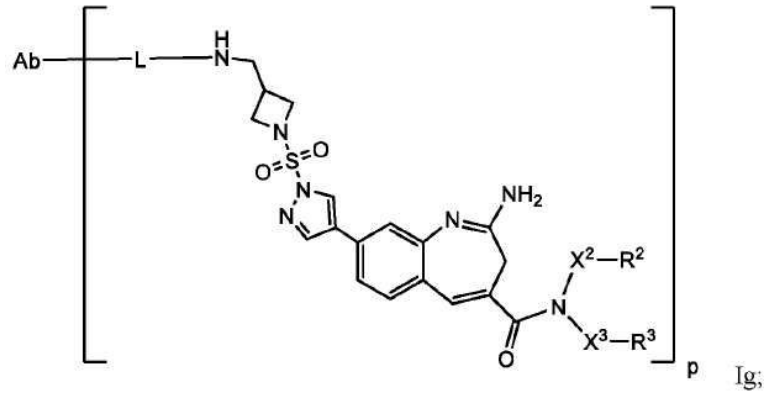
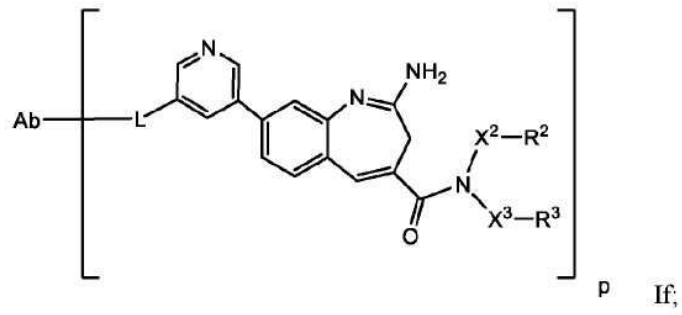
청구항 45

제41항에 있어서, X^2 는 0인, 면역접합체.

청구항 46

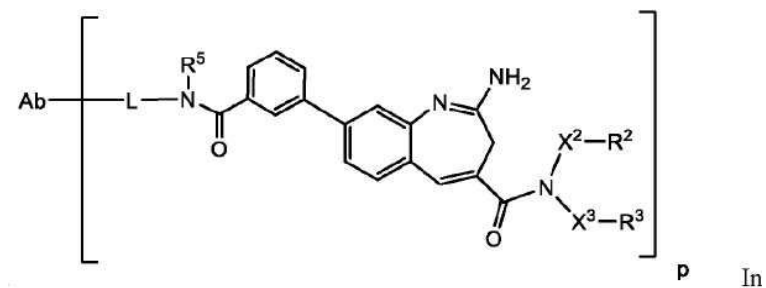
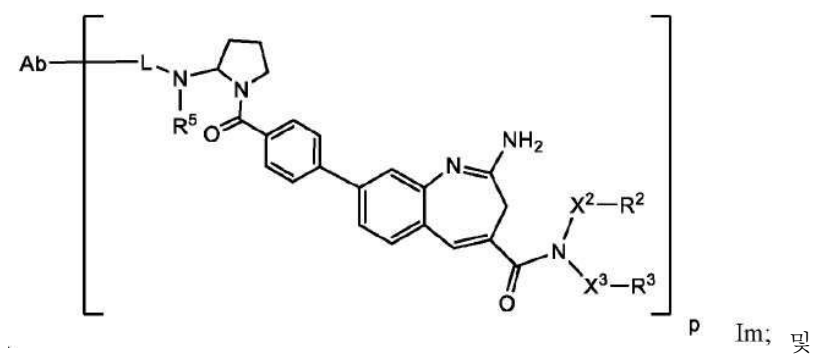
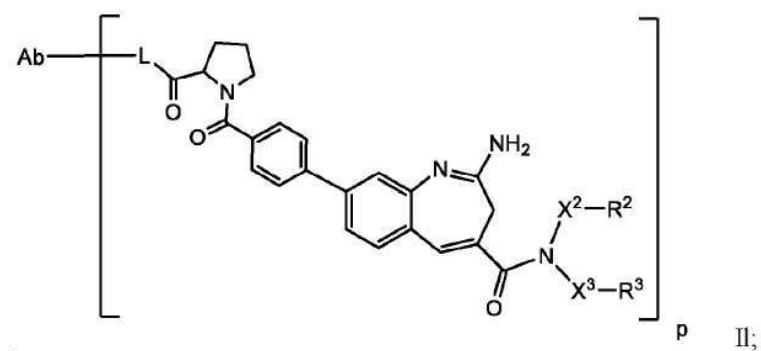
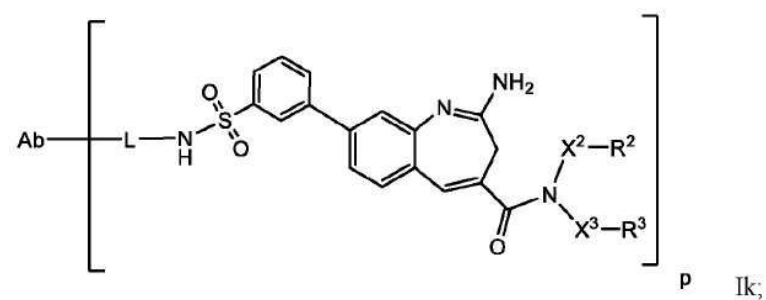
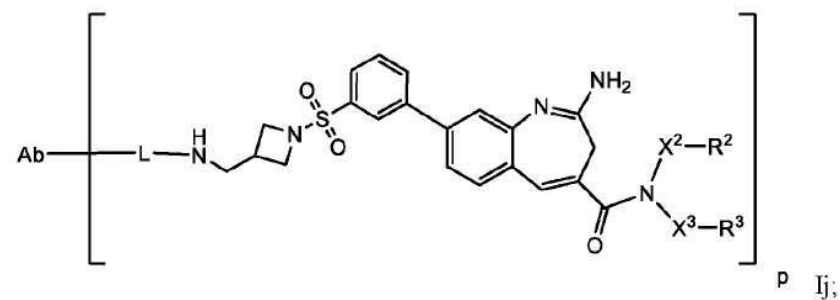
제41항에 있어서, 하기 화학식 Ib-Ii로부터 선택된, 면역접합체:





청구항 47

제41항에 있어서, 하기 화학식 Ij-In으로부터 선택된, 면역접합체:



청구항 48

제41항에 있어서, X^2 및 X^3 각각은 결합이고, 그리고 R^2 및 R^3 은 C_1-C_8 알킬, $-O-(C_1-C_{12}$ 알킬), $-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- OR^5 , $-(C_1-C_8$ 알킬디일)- $N(R^5)CO_2R^5$, 및 $-O-(C_1-C_{12}$ 알킬)- $N(R^5)CO_2R^5$ 로부터 독립적으로 선택되는, 면역접합체.

청구항 49

제41항에 있어서, X^2 및 X^3 각각은 결합이고, R^2 는 C_1-C_8 알킬이고, 그리고 R^3 은 $-O-(C_1-C_{12}$ 알킬) 및 $-O-(C_1-C_{12}$ 알킬)- $N(R^5)CO_2R^5$ 로부터 독립적으로 선택되는, 면역접합체.

청구항 50

표 2a 및 2b로부터 선택된 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물.

청구항 51

항 PD-L1 항체와 표 2a 및 2b로부터 선택된 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물과의 접합에 의해 제조된, 면역접합체.

청구항 52

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 면역접합체의 치료 유효량 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 비히클, 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 53

암의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 면역접합체의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 있어서, 암은 방광암, 요로암, 요상피 암종, 폐암, 비-소세포 폐암, 메르켈 세포 암종, 결장암, 결장직장암, 위암, 및 유방암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 암은 TLR7 및/또는 TLR8 효능작용에 의해 유도된 염증유발 반응에 민감한 것인, 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 암은 PD-L1 발현 암인, 방법.

청구항 56

제53항에 있어서, 유방암은 삼중-음성 유방암인, 방법.

청구항 57

제53항에 있어서, 메르켈 세포 암종 암은 전이성 메르켈 세포 암종인, 방법.

청구항 58

제53항에 있어서, 암은 위식도 접합부 선암종인, 방법.

청구항 59

제53항에 있어서, 면역접합체는 환자에게 정맥내로, 종양내로, 또는 피하로 투여되는, 방법.

청구항 60

제53항에 있어서, 면역접합체는 환자에게 약 0.01 내지 20 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 61

암을 치료하기 위한 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 면역접합체의 용도에 있어서, 암은 자궁경부암, 자궁내막 암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 식도암, 방광암, 요로암, 요상피 암종, 폐암, 비-소세포 폐암, 메르켈 세포 암종, 결장암, 결장직장암, 위암, 및 유방암으로부터 선택되는, 용도.

청구항 62

제1항의 화학식 I의 면역접합체의 제조 방법으로서, 표 2a 및 2b의 8-Cyc-2-아미노-티에노아제핀-링커 화합물은 항 PD-L1 항체와 접합되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 정규 출원은 2020년 12월 11일에 출원된 미국 가출원 제63/124,396호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이 출원은 전체 내용이 참조로 포함된다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 ASCII 서식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다. 2021년 12월 6일에 생성된 해당 ASCII 사본의 이름은 17019_013W01_SL.txt이며 크기는 244,809바이트이다.
- [0005] 발명의 분야
- [0006] 본 발명은 일반적으로 하나 이상의 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀 분자에 접합된 항-PD-L1 항체를 포함하는 면역접합체에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 접근하기 어려운 종양에 도달하고/하거나 암 환자 및 기타 대상체를 위한 치료 옵션을 확장하기 위해서는 항체 및 면역 보조제의 전달을 위한 새로운 조성물 및 방법이 필요하다. 본 발명은 이러한 조성물 및 방법을 제공한다.

발명의 내용

- [0008] 발명의 요약
- [0009] 본 발명은 일반적으로 하나 이상의 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀 유도체에 접합에 의해 연결된 항-PD-L1 항체를 포함하는 면역접합체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 반응성 작용기를 포함하는 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀 유도체 중간체 조성물에 관한 것이다. 이러한 중간체 조성물은 항체가 하기 화학식을 갖는 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 (CycBz) 모이어티에 링커 L에 의해 공유 결합될 수 있는 면역접합체의 형성에 적합한 기질이다:



- [0010]
- [0011] 여기서 Cyc는 페닐디일, 헤테로사이클릴디일 및 헤테로아릴디일로부터 선택되며; R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 하나는 L에 부착된다. R^{1-4} 및 X^{1-4} 치환기는 본원에서 정의된다.
- [0012] 본 발명은 또한 질병, 특히 암의 치료에 있어서 이러한 면역접합체의 용도에 관한 것이다.
- [0013] 본 발명의 한 측면은 하나 이상의 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 모이어티에 공유적으로 부착된 링커에 공유적으로 부착된 항-PD-L1 항체를 포함하는 면역접합체이다.

- [0014] 본 발명의 또 다른 양태는 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물이다.
- [0015] 본 발명의 또 다른 측면은 하나 이상의 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 모이어티에 접합에 의해 연결된 항-PD-L1 항체를 포함하는 면역접합체의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법이다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 측면은 암 치료를 위한, 하나 이상의 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 모이어티에 접합에 의해 연결된 항-PD-L1 항체를 포함하는 면역접합체의 용도이다.
- [0017] 본 발명의 또 다른 측면은 하나 이상의 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 모이어티를 항-PD-L1 항체와 접합시켜 면역접합체를 제조하는 방법이다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1a-d는 PD-L1 유형 A 결합제 1-42의 중쇄 및 경쇄 CDR을 보여준다.
- 도 2a-d는 PD-L1 유형 A 결합제 1-42의 제1 (HFW1), 제2 (HFW2), 제3 (HFW3), 및 제4 (HFW4) 중쇄 프레임워크 영역 폴리펩티드를 보여준다.
- 도 3a-d는 PD-L1 유형 A 결합제 1-42의 제1 (LFW1), 제2 (LFW2), 제3 (LFW3), 및 제4 (LFW4) 경쇄 프레임워크 영역 폴리펩티드를 보여준다.
- 도 4a-d는 PD-L1 유형 A 결합제 1-42의 중쇄 가변 영역 (VH)을 보여준다.
- 도 4e-g는 PD-L1 유형 A 결합제 1-42의 경쇄 가변 영역 (VL)을 보여준다.
- 도 5a-b는 PD-L1 유형 B 결합제 1-21의 중쇄 및 경쇄 CDR을 나타낸다.
- 도 6a-b는 PD-L1 유형 B 결합제 1-21의 제1 (HFW1), 제2 (HFW2), 제3 (HFW3), 및 제4 (HFW4) 중쇄 프레임워크 영역 폴리펩티드를 보여준다.
- 도 7a-b는 PD-L1 유형 B 결합제 1-21의 제1 (LFW1), 제2 (LFW2), 제3 (LFW3), 및 제4 (LFW4) 경쇄 프레임워크 영역 폴리펩티드를 보여준다.
- 도 8a-b는 PD-L1 유형 B 결합제 1-21의 중쇄 가변 영역 (VH)을 보여준다.
- 도 8c-d는 PD-L1 유형 B 결합제 1-21의 경쇄 가변 영역 (VL)을 보여준다.
- 도 9a는 동계 MB49 종양 모델에서 면역접합체 PD-L1 IC-51 대 비접합 항-PD-L1 항체의 효능을 비교한 치료 후 시간 경과에 따른 종양 부피의 생체내 연구의 그래프를 보여준다. 큰 (~200mm³) 동계 MB49 종양이 있는 마우스는 CycBzL-24 (표 2b)를 포함하는, 표 3b의 면역접합체 IC-51, CycBzL-24를 포함하는 래트 IgG2b 아이소타입 대조군 면역접합체, 비접합 항-PD-L1, 및 비접합 IgG2b 아이소타입 항체로 10mg/kg IP, Q3Dx4 (그룹당 n=6)로 치료하였다.
- 도 9b는 MB49 종양 세포의 이식 후 시간 경과에 따른 종양 부피의 생체내 연구의 그래프를 보여주어, 재도전 연구에서 면역학적 기억을 평가한다. 도 9a의 연구에서 표 3b의 면역접합체 PD-L1 IC-51 치료 이후 MB49 종양의 완전한 퇴행을 경험한 6마리의 모든 마우스는 종양 청소 후 약 1 개월 (최종 용량 후 약 7주)에 MB49 종양 세포로 재도전되었다.
- 도 10a는 CycBzL-24 (표 2b)를 포함하는, 표 3b의 면역접합체 IC-51, CycBzL-24를 포함하는 래트 IgG2b 아이소타입 대조군 면역접합체, 비접합 항-PD-L1, 및 비접합 IgG2b 아이소타입 항체로 5mg/kg IP, Q3Dx4로 모체 동계 MB49 종양을 치료한 후 시간 경과에 따른 종양 부피의 그래프를 보여준다.
- 도 10b는 CycBzL-24 (표 2b)를 포함하는, 표 3b의 면역접합체 IC-51, CycBzL-24를 포함하는 래트 IgG2b 아이소타입 대조군 면역접합체, 비접합 항-PD-L1, 및 비접합 IgG2b 아이소타입 항체로 5mg/kg IP, Q3Dx4로 종양 세포에서 PD-L1 발현이 결여된 PD-L1 녹아웃 (PD-L1 KO) 동계 MB49 종양을 치료한 후 시간 경과에 따른 종양 부피의 그래프를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 이제 본 발명의 특정 구현예를 상세히 참조할 것이며, 그 예는 첨부된 구조 및 화학식에 예시되어 있다. 본 발명은 열거된 구현예와 관련하여 설명될 것이지만, 그것들은 본 발명을 그러한 구현예로 제한하도록 의도된 것이

아님이 이해될 것이다. 반대로, 본 발명은 청구범위에 의해 정의된 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 수정 및 등가물을 포함하도록 의도된다.

- [0020] 당업자는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가인 많은 방법 및 재료를 인식할 것이다. 본 발명은 기술된 방법 및 재료에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 정의
- [0022] 용어 "면역접합체" 또는 "면역-자극 항체 접합체"는 링커를 통해 보조제 모이어티에 공유 결합된 항체 작제물을 지칭한다. 용어 "보조제"는 보조제에 노출된 대상체에서 면역 반응을 유발할 수 있는 물질을 지칭한다.
- [0023] "보조제 모이어티"는 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 링커를 통해 항체 작제물에 공유 결합된 보조제를 지칭한다. 보조제 모이어티는 항체 작제물에 결합되어 있는 동안, 또는 대상체에게 면역접합체를 투여한 후 항체 작제물로부터 절단 (예를 들어, 효소적 절단)된 후에 면역 반응을 유발할 수 있다.
- [0024] "보조제"는 보조제에 노출된 대상체에서 면역 반응을 유발할 수 있는 물질을 지칭한다.
- [0025] "톨-유사 수용체" 및 "TLR"이라는 용어는 병원체 관련 분자 패턴을 인식하고 선천 면역의 핵심 신호 요소로 작용하는 고도로 보존된 포유동물 단백질 패밀리의 임의의 구성원을 지칭한다. TLR 폴리펩티드는 류신이 풍부한 반복을 갖는 세포외 도메인, 막횡단 도메인, 및 TLR 신호전달에 관여하는 세포내 도메인을 포함하는 특징적인 구조를 공유한다.
- [0026] 용어 "톨-유사 수용체 7" 및 "TLR7"은 공개적으로 이용가능한 TLR7 서열, 예를 들어, 인간 TLR7 폴리펩티드의 경우 GenBank 수탁 번호 AAZ99026, 또는 뮤린 TLR7 폴리펩티드의 경우 GenBank 수탁 번호 AAK62676에 대해 적어도 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 공유하는 핵산 또는 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0027] 용어 "톨-유사 수용체 8" 및 "TLR8"은 공개적으로 이용가능한 TLR7 서열, 예를 들어, 인간 TLR8 폴리펩티드의 경우 GenBank 등록 번호 AAZ95441, 또는 뮤린 TLR8 폴리펩티드의 경우 GenBank 등록 번호 AAK62677에 대해 적어도 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 공유하는 핵산 또는 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0028] "TLR 작용제"는 TLR 신호전달을 유도하기 위해 TLR (예를 들어, TLR7 및/또는 TLR8)에 직접 또는 간접적으로 결합하는 물질이다. TLR 신호 전달에서 감지 가능한 차이는 작용제가 TLR을 자극하거나 활성화한다는 것을 나타낼 수 있다. 신호 차이는 예를 들어, 표적 유전자의 발현, 신호 전달 성분의 인산화, 핵 인자- κ B (NF- κ B)와 같은 하류 요소의 세포내 국소화, 특정 구성요소 (예컨대, IL-1 수용체 관련 키나제 (IRAK))와 다른 단백질 또는 세포내 구조의 회합, 또는 키나제 (예컨대, 미토겐 활성화 단백질 키나제 (MAPK))와 같은 구성요소의 생화학적 활성에서의 변화로 나타날 수 있다.
- [0029] "항체"는 면역글로불린 유전자 또는 이의 단편으로부터의 항원 결합 영역 (상보성 결정 영역 (CDR) 포함)을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 용어 "항체"는 구체적으로, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 단일클론 항체 (전장 단일클론 항체 포함), 다중클론 항체, 다중특이적 항체 (예컨대, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포함한다. 예시적인 면역글로불린 (항체) 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 이황화 결합에 의해 연결된 하나의 "경쇄" (약 25 kDa)와 하나의 "중쇄" (약 50 내지 70 kDa)를 갖는 두 개의 동일한 폴리펩티드 사슬 쌍으로 구성된다. 각 사슬은 면역글로불린 도메인이라고 하는 구조적 도메인으로 구성된다. 이들 도메인은 크기 및 기능에 따라 다양한 범주, 예를 들어, 경쇄 및 중쇄 상의 가변 도메인 또는 영역 (각각 V_L 및 V_H) 및 경쇄 및 중쇄 상의 불변 도메인 또는 영역 (각각 C_L 및 C_H)으로 분류된다. 각 사슬의 N 말단은 주로 항원 인식, 즉 항원 결합 도메인을 담당하는 파라토프(paratope)라고 하는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산의 가변 영역을 정의한다. 경쇄는 카파 또는 람다로 분류된다. 중쇄는 감마, 뮤, 알파, 델타, 또는 엡실론으로 분류되며, 이는 차례로 면역글로불린 클래스인 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE를 각각 정의한다. IgG 항체는 4개의 펩티드 사슬로 구성된 약 150 kDa의 큰 분자이다. IgG 항체는 약 50 kDa의 동일한 클래스 γ 중쇄 2개와 약 25 kDa의 동일한 경쇄 2개를 함유하므로 사량체 4차 구조이다. 2개의 중쇄는 서로 연결되어 있고, 또한 각각 이황화 결합에 의해 경쇄에 연결되어 있다. 생성된 사량체는 2개의 동일한 반쪽을 가지며 함께 Y형 모양을 형성한다. 포크의 각 끝은 동일한 항원 결합 도메인을 함유한다. 인간에는 4개의 IgG 서브클래스 (IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)가 있으며, 혈청 내 존재도 순으로 명명된다 (즉, IgG1이 가장 풍부함). 전형적으로, 항체의 항원 결합 도메인은 암 세포에 대한 결합의 특이성 및 친화도에서 가장 중요할 것이다.

- [0030] "항체 작제물"은 (i) 항원 결합 도메인 및 (ii) Fc 도메인을 포함하는 항체 또는 융합 단백질을 지칭한다.
- [0031] 일부 구현예에서, 결합제는 단독으로 또는 함께 항원-결합 작제물을 구성하는 다른 성분과 함께 항체의 적어도 항원-결합 영역을 포함하는 작제물인 항원-결합 항체 "단편"이다. 예를 들어, (i) V_L , V_H , C_L 및 CH_1 도메인으로 구성된 1가 단편인 Fab 단편, (ii) 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab')_2$ 단편, (iii) 항체의 단일 암의 V_L 및 V_H 도메인으로 구성된 Fv 단편, (iv) 온화한 환원 조건을 사용하여 $F(ab')_2$ 단편의 이황화 가교를 파괴함으로써 생성되는 Fab' 단편, (v) 이황화 안정화된 Fv 단편 (dsFv), 및 (vi) 2개의 도메인이 단일 폴리펩티드 사슬로 합성될 수 있도록 하는 합성 링커에 의해 연결된 Fv 단편의 2개 도메인 (즉, V_L 및 V_H)으로 구성된 1가 분자인 단일 사슬 Fv (scFv)를 포함하여 많은 상이한 유형의 항체 "단편"이 당업계에 공지되어 있다.
- [0032] 항체 또는 항체 단편은 더 큰 작제물, 예를 들어, 항체 단편의 추가 영역에 대한 접합체 또는 융합 작제물의 일부일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같이 Fc 영역에 융합될 수 있다. 다른 구현예에서, 항체 단편 (예를 들어, Fab 또는 scFv)은 예를 들어, 막형단 도메인 (선택적으로 개재 링커 또는 "줄기" (예를 들어, 힌지 영역)와 함께) 및 선택적 세포간 신호전달 도메인에 융합함으로써 키메라 항원 수용체 또는 키메라 T-세포 수용체의 일부가 될 수 있다.
- [0033] "에피토프"는 항원 결합 도메인이 결합하는 (즉, 항원 결합 도메인의 파라토프에서) 항원의 임의의 항원 결정자 또는 에피토프 결정자를 의미한다. 항원 결정자는 일반적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 그룹들로 구성되며 일반적으로 특정 3차원 구조적 특성과 특정 전하 특성을 가지고 있다.
- [0034] 용어 "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 지칭한다. Fc 수용체에는 (1) IgG에 결합하는 $Fc\gamma R$, (2) IgA에 결합하는 $Fc\alpha R$, (3) IgE에 결합하는 $Fc\epsilon R$ 의 3가지 주요 부류가 있다. $Fc\gamma R$ 패밀리에 $Fc\gamma RI$ (CD64), $Fc\gamma RIIA$ (CD32A), $Fc\gamma RIIB$ (CD32B), $Fc\gamma RIIIA$ (CD16A) 및 $Fc\gamma RIIIB$ (CD16B)와 같은 여러 구성원이 포함된다. $Fc\gamma$ 수용체는 IgG에 대한 친화도가 다르며 또한 IgG 서브클래스 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)에 대한 친화도도 다르다.
- [0035] 본원에서 언급된 바와 같은 핵산 또는 아미노산 서열 "동일성"은 관심 핵산 또는 아미노산 서열을 참조 핵산 또는 아미노산 서열과 비교함으로써 결정될 수 있다. 동일성 퍼센트는 최적으로 정렬된 관심 서열과 참조 서열 사이에 똑같은 (즉, 동일한) 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기의 수를 가장 긴 서열의 길이 (즉, 관심 서열 또는 참조 서열 중 더 긴 것의 길이)로 나눈 것이다. 사용 가능한 소프트웨어 프로그램을 사용하여 서열 정렬 및 동일성 퍼센트 계산을 수행할 수 있다. 이러한 프로그램의 예로는 CLUSTAL-W, T-Coffee 및 ALIGN (핵산 및 아미노산 서열의 정렬용), BLAST 프로그램 (예를 들어, BLAST 2.1, BL2SEQ, BLASTp, BLASTn 등) 및 FASTA 프로그램 (예를 들어, FASTA3x, FASTM 및 SSEARCH) (서열 정렬 및 서열 유사성 검색용)이 있다. 서열 정렬 알고리즘은 또한 예를 들어, Altschul 등, *J. Molecular Biol.*, 215(3): 403-410 (1990), Beigert 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106(10): 3770-3775 (2009), Durbin 등, eds., *Biological Sequence Analysis: Probabilistic Models of Proteins and Nucleic Acids*, Cambridge University Press, Cambridge, UK (2009), Soding, *Bioinformatics*, 21(7): 951-960 (2005), Altschul 등, *Nucleic Acids Res.*, 25(17): 3389-3402 (1997), 및 Gusfield, *Algorithms on Strings, Trees and Sequences*, Cambridge University Press, Cambridge UK (1997)에 기재되어 있다. 서열의 동일성 퍼센트(%)는 또한 예를 들어, $100 \times [(동일한 위치)/\min(TG_A, TG_B)]$ 로 계산할 수 있고, 여기서 TG_A 및 TG_B 는 TG_A 와 TG_B 를 최소화하는 정렬에서 펩티드 서열 A와 B에서 잔기 수와 내부 겹 위치의 합이다. 예를 들어, Russell 등, *J. Mol Biol.*, 244: 332-350 (1994) 참조.
- [0036] 결합제는 항원 결합 부위를 함께 형성하는 Ig 중쇄 및 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함한다. 중쇄 및 경쇄 가변 영역 각각은 프레임워크 영역에 의해 연결된 3개의 상보성 결정 영역 (CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 폴리펩티드이다. 결합제는 Ig 중쇄 및 경쇄를 포함하는 당업계에 공지된 다양한 유형의 결합제 중 임의의 것일 수 있다. 예를 들어, 결합제는 항체, 항원-결합 항체 "단편", 또는 T-세포 수용체일 수 있다.
- [0037] "바이오시밀러"는 예를 들어, 아테졸리주맙, 더발루맙, 및 아벨루맙과 같이 PD-L1-표적화 항체에 유사한 활성 성질을 갖는 승인된 항체 작제물을 지칭한다.
- [0038] "바이오베터(Biobetter)"는 아테졸리주맙, 더발루맙, 및 아벨루맙과 같이 이전에 승인된 항체 작제물의 개선체인, 승인된 항체 작제물을 지칭한다. 바이오베터는 이전에 승인된 항체 작제물에 대해 하나 이상의 변형 (예를 들어, 변경된 글리칸 프로파일 또는 고유한 에피토프)을 가질 수 있다. 바이오베터는 기존 바이오의약품과 같은

계열의 제조합 단백질 약물이지만 동일하지 않고; 오리지널(original)보다 우수하다. 바이오베터는 독점적인 신약도, 약물의 제네릭 버전도 아니다. 바이오시밀러 및 바이오베터는 모두 생물학적제제의 변형이다. 전자가 원개발자(originator)의 유사 사본인 반면, 후자는 효능, 안전성, 내약성 또는 투여 요법의 측면에서 개선되었다.

[0039] "아미노산"은 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질에 포함될 수 있는 임의의 단량체 단위를 의미한다. 아미노산에는 천연 발생 α -아미노산 및 이들의 입체 이성질체, 뿐만 아니라 비천연 (비천연 발생) 아미노산 및 이들의 입체 이성질체가 포함된다. 주어진 아미노산의 "입체 이성질체"는 동일한 분자식 및 분자내 결합을 갖지만 결합 및 원자의 3차원 배열이 상이한 이성질체 (예를 들어, L-아미노산 및 상응하는 D-아미노산)를 지칭한다. 아미노산은 글리코실화 (예를 들어, N-연결 글리칸, O-연결 글리칸, 포스포글리칸, C-연결 글리칸, 또는 글리피케이션) 또는 탈글리코실화될 수 있다. 아미노산은 일반적으로 알려진 세 글자 기호 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회에서 권장하는 한 글자 기호로 본 명세서에서 언급될 수 있다.

[0040] 천연 발생 아미노산은 유전 코드에 의해 암호화된 아미노산과 나중에 변형되는 아미노산, 예를 들어, 하이드록시프롤린, γ -카르복시글루탐에이트 및 O-포스포세린이다. 천연 발생 α -아미노산은 알라닌 (Ala), 시스테인 (Cys), 아스파르트산 (Asp), 글루탐산 (Glu), 페닐알라닌 (Phe), 글리신 (Gly), 히스티딘 (His), 이소류신 (Ile), 아르기닌 (Arg), 라이신 (Lys), 류신 (Leu), 메티오닌 (Met), 아스파라긴 (Asn), 프롤린 (Pro), 글루타민 (Gln), 세린 (Ser), 트레오닌 (Thr), 발린 (Val), 트립토판 (Trp), 티로신 (Tyr), 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 천연 발생 α -아미노산의 입체 이성질체는 D-알라닌 (D-Ala), D-시스테인 (D-Cys), D-아스파라긴산 (D-Asp), D-글루탐산 (D-Glu), D-페닐알라닌 (D-Phe), D-히스티딘 (D-His), D-이소류신 (D-Ile), D-아르기닌 (D-Arg), D-라이신 (D-Lys), D-류신 (D-Leu), D-메티오닌 (D-Met), D-아스파라긴 (D-Asn), D-프롤린 (D-Pro), D-글루타민 (D-Gln), D-세린 (D-Ser), D-트레오닌 (D-Thr), D-발린 (D-Val), D-트립토판 (D-Trp), D-티로신 (D-Tyr), 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0041] 천연 발생 아미노산에는 시트룰린 (Cit)과 같은 번역 후 변형에 의해 단백질에서 형성된 것들이 포함된다.

[0042] 비천연 (비-천연 발생) 아미노산은 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 L- 또는 D-배치 중 하나의 아미노산 유사체, 아미노산 모방체, 합성 아미노산, N-치환된 글리신, 및 N-메틸 아미노산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, "아미노산 유사체"는 천연 발생 아미노산 (즉, 수소에 결합된 탄소, 카르복실기, 아미노기)과 동일한 기본 화학 구조를 갖지만 변형된 측쇄기 또는 변형된 펩티드 골격을 갖는 비천연 아미노산, 예를 들어, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설폭사이드 및 메티오닌 메틸 설포늄일 수 있다. "아미노산 모방체"는 아미노산의 일반적인 화학 구조와 다른 구조를 갖지만 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 화합물을 지칭한다.

[0043] "링커"는 화합물 또는 물질에서 2개 이상의 모이어티를 공유 결합하는 작용기를 지칭한다. 예를 들어, 연결 모이어티는 면역접합체에서 항체 작제물에 보조제 모이어티를 공유 결합하는 역할을 할 수 있다.

[0044] "연결 모이어티"는 화합물 또는 물질에서 2개 이상의 모이어티를 공유 결합하는 작용기를 지칭한다. 예를 들어, 연결 모이어티는 면역접합체에서 항체에 보조제 모이어티를 공유 결합하는 역할을 할 수 있다. 연결 모이어티를 단백질 및 기타 물질에 연결하는 데 유용한 결합은 아마이드, 아민, 에스테르, 카르바메이트, 우레아, 티오에테르, 티오카르바메이트, 티오카르보네이트, 및 티오우레아를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0045] "2가"는 2개의 작용기를 연결하기 위한 2개의 부착점을 함유하는 화학적 모이어티를 지칭하고; 다가 연결 모이어티는 추가 작용기를 연결하기 위한 추가 부착점을 가질 수 있다. 2가 라디칼은 접미사 "디일"로 표시될 수 있다. 예를 들어, 2가 연결 모이어티는 2가 폴리(에틸렌 글리콜), 2가 사이클로알킬, 2가 헤테로사이클로알킬, 2가 아릴 및 2가 헤테로아릴기와 같은 2가 폴리머 모이어티를 포함한다. "2가 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기"는 분자 또는 물질에서 2개의 모이어티를 공유 연결하기 위한 2개의 부착점을 갖는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기를 지칭한다. 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기는 할로, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 아미도, 아실, 니트로, 시아노 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0046] 물결선 ("")은 특정 화학 모이어티의 부착점을 나타낸다. 특정 화학 모이어티에 2개의 물결선이 존재하는 경우, 화학 모이어티는 양방향으로, 즉 왼쪽에서 오른쪽으로 또는 오른쪽에서 왼쪽으로 읽을 때 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0047] "알킬"은 표시된 탄소 원자 수를 갖는 직쇄(선형) 또는 분지형 포화 지방족 라디칼을 지칭한다. 알킬은 예를 들

어 1에서 12까지의 임의의 수의 탄소를 포함할 수 있습니다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me, $-\text{CH}_3$), 에틸 (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-펜틸 (n-펜틸, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-헥실 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-헥실 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-헥실 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-헵틸, 1-옥틸, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. "치환된 알킬" 기는 할로, 하이드록시, 아미노, 옥소(=O), 알킬아미노, 아미도, 아실, 니트로, 시아노, 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0048] 용어 "알킬디일"은 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 알킬디일 기의 예는 메틸렌 ($-\text{CH}_2-$), 에틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알킬디일 기는 또한 "알킬렌" 기로 지칭될 수 있다.

[0049] "알케닐"은 표시된 탄소 원자 수 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합, sp^2 를 갖는 직쇄(선형) 또는 분지형, 불포화 지방족 라디칼을 지칭한다. 알케닐은 2개 내지 약 12개 이상의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 알케닐 기는 "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안적으로 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼이다. 그 예는 에틸레닐 또는 비닐 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 알릴 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 부테닐, 펜테닐, 및 그의 이성질체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알케닐 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. "치환된 알케닐" 기는 할로, 하이드록시, 아미노, 옥소(=O), 알킬아미노, 아미도, 아실, 니트로, 시아노, 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0050] 용어들 "알케닐렌" 또는 "알케닐디일"은 선형 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 그 예는 에틸레닐렌 또는 비닐렌 ($-\text{CH}=\text{CH}-$), 알릴 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0051] "알키닐"은 표시된 탄소 원자 수 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합 sp 를 갖는 직쇄(선형) 또는 분지형, 불포화 지방족 라디칼을 지칭한다. 알키닐은 2개 내지 약 12개 이상의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, C_2 - C_6 알키닐은 에티닐 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 프로피닐 (프로파르길, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 및 그의 이성질체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알키닐 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. "치환된 알키닐" 기는 할로, 하이드록시, 아미노, 옥소(=O), 알킬아미노, 아미도, 아실, 니트로, 시아노, 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0052] 용어 "알키닐렌" 또는 "알키닐디일"은 2가 알키닐 라디칼을 지칭한다.

[0053] 용어들 "카보사이클", "카보사이클릴", "카보사이클릭 고리" 및 "사이클로알킬"은 3 내지 12개의 고리 원자, 또는 표시된 원자의 수를 함유하는 포화 또는 부분 불포화, 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 또는 가교된 폴리사이클릭 고리 어셈블리를 지칭한다. 포화 모노사이클릭 카르보사이클릭 고리는 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 포화 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 카르보사이클릭 고리는 예를 들어, 노르보르난, [2.2.2]바이사이클로옥탄, 데카하이드로나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 카르보사이클릭기는 또한 고리에 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 갖고 부분적으로 불포화될 수 있다. 부분적으로 불포화된 대표적인 카르보사이클릭기는 사이클로부텐, 사이클로펜텐, 사이클로헥센, 사이클로헥사디엔 (1,3- 및 1,4-이성질체), 사이클로헵텐, 사이클로헵타디엔, 사이클로옥텐, 사이클로옥타디엔 (1,3-, 1,4- 및 1,5-이성질체), 노르보르넨 및 노르보르나디엔을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0054] 용어 "사이클로알킬디일"은 2가 사이클로알킬 라디칼을 지칭한다.

[0055] "아릴"은 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도된 6 내지 20개의 탄소 원자 (C_6 - C_{20})의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 아릴기는 모노사이클릭이거나, 융합되어 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 기를 형성하거나 결합에 의해 연결되어 바이아릴 기를 형성할 수 있다. 대표적인 아릴기는 페닐,

나프틸 및 바이페닐을 포함한다. 다른 아릴기는 메틸렌 연결 기를 갖는 벤질을 포함한다. 일부 아릴기는 페닐, 나프틸 또는 바이페닐과 같이 6 내지 12개의 고리 구성원을 갖는다. 다른 아릴기는 페닐 또는 나프틸과 같이 6 내지 10개의 고리 구성원을 갖는다.

[0056]

용어들 "아릴렌" 또는 "아릴디일"은 방향족 고리 시스템의 2개의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 6 내지 20개의 탄소 원자 (C_6-C_{20})의 2가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴디일 기는 예시적인 구조에서 "Ar"로 표시된다. 아릴디일은 포화된, 부분적으로 불포화된 고리, 또는 방향족 카보사이클릭 고리에 융합된 방향족 고리를 포함하는 바이사이클릭 라디칼을 포함한다. 전형적인 아릴디일 기는 벤젠 (페닐디일), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐렌, 인데닐렌, 인다닐렌, 1,2-디하이드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 등으로부터 유래된 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 아릴디일 기는 또한 "아릴렌"으로 지칭되고, 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0057]

용어들 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭 고리"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 적어도 하나의 고리 원자가 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 헤테로원자이고 나머지 고리 원자는 C인 3 내지 약 20개의 고리 원자의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 (즉, 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가짐) 카보사이클릭 라디칼을 지칭하고, 하나 이상의 고리 원자는 선택적으로 아래에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다. 헤테로사이클은 3 내지 7개의 고리 구성원 (2 내지 6개의 탄소 원자 및 N, O, P, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자)를 갖는 모노사이클 또는 7 내지 10개의 고리 구성원 (4 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O, P, 및 S로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자)을 갖는 바이사이클, 예를 들어: 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6] 시스템일 수 있다. 헤테로사이클은 문헌 [Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, 및 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950, 현재까지), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, 및 28; 및 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재되어 있다. "헤테로사이클릴"은 또한 헤테로사이클 라디칼이 포화된, 부분적으로 불포화된 고리, 또는 방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합된 라디칼을 포함한다. 헤테로사이클릭 고리의 예는 모폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 피페라지닐, 피페라진-4-일-2-온, 피페라진-4-일-3-온, 피롤리딘-1-일, 티오모폴린-4-일, S-디옥소티오모폴린-4-일, 아조칸-1-일, 아제티딘-1-일, 옥타하이드로피리도[1,2-a]피라진-2-일, [1,4]디아제판-1-일, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디노, 모폴리노, 티오모폴리노, 티옥사닐, 호모피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥소라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 아자바이사이클로[2.2.2]헥사닐, 3H-인돌릴 퀴놀리지닐 및 N-피리디닐 우레아를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 스피로 헤테로사이클릴 모이어티는 또한 이 정의의 범위 내에 포함된다. 스피로 헤테로사이클릴 모이어티의 예는 아자스피로[2.5]옥타닐 및 아자스피로[2.4]헵타닐을 포함한다. 2개 고리 원자가 옥소 (=O) 모이어티로 치환된 헤테로사이클릭 기의 예는 피리미디노닐 및 1,1-디옥소-티오모폴리닐이다. 본원의 헤테로사이클 기는 선택적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0058]

용어 "헤테로사이클릴디일"은 적어도 하나의 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자 C인 3 내지 약 20개의 고리 원자의 2가, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 (즉, 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가짐) 카보사이클릭 라디칼을 지칭하고, 하나 이상의 고리 원자는 선택적으로 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다. 5-원 및 6-원 헤테로사이클릴디일의 예는 모폴리닐디일, 피페리디닐디일, 피페라지닐디일, 피롤리디닐디일, 디옥사닐디일, 티오모폴리닐디일, 및 S-디옥소티오모폴리닐디일을 포함한다.

[0059]

용어 "헤테로아릴"은 5-, 6-, 또는 7-원 고리의 1가 방향족 라디칼을 지칭하고, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 20개의 원자의 융합 고리계 (이의 적어도 하나는 방향족임)를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피리디닐 (예를 들어, 2-하이드록시피리디닐 포함), 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 피리미디닐 (예를 들어, 4-하이드록시피리미디닐 포함), 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 퓨릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티

아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 및 푸로피리디닐이다. 헤테로아릴 기는 선택적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0060] 용어 "헤테로아릴디일"은 5-, 6-, 또는 7-원 고리의 2가 방향족 라디칼을 지칭하고, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 20 원자의 융합 고리계 (이의 적어도 하나는 방향족임)를 포함한다. 5-원 및 6-원 헤테로아릴디일의 예는 피리디디일, 이미다졸릴디일, 피리미디디일, 피라졸릴디일, 트리아졸릴디일, 피라지닐디일, 테트라졸릴디일, 퓨릴디일, 티에닐디일, 이속사졸릴디일디일, 티아졸릴디일, 옥사디아졸릴디일, 옥사졸릴디일, 이소티아졸릴디일, 및 피롤릴디일을 포함한다.

[0061] 헤테로사이클 또는 헤테로아릴 기는 가능한 경우 결합된 탄소(탄소-연결) 또는 질소(질소-연결)일 수 있다. 비제한적인 예로서, 탄소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5, 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5, 또는 6, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 위치 2, 3, 4, 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4, 또는 5, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3, 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에서 결합된다.

[0062] 비제한적인 예로서, 질소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 파이롤리딘, 2-파리롤린, 3-파리롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 위치 2, 모폴린의 위치 4, 및 카바졸, 또는 β -카볼린의 위치 9에서 결합된다.

[0063] 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 용어 "할로" 및 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.

[0064] 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 용어 "카보닐"은 $C(=O)$ 또는 $-C(=O)-$, 즉 산소에 이중 결합되고 카보닐을 가지고 있는 모이티에서 다른 두 기에 결합된 탄소 원자를 나타낸다.

[0065] 본원에 사용된 "4차 암모늄 염"이라는 문구는 알킬 치환기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸과 같은 C_1 - C_4 알킬)로 4차화된 3차 아민을 지칭한다.

[0066] "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 저감; 경감; 증상을 감소시키거나 증상, 부상, 병리 또는 병태를 환자가 더 견딜 수 있게 만드는 것; 증상 진행 속도 감소; 증상 또는 병태의 빈도 또는 기간 감소; 또는 일부 상황에서는 증상의 발병의 예방과 같은 임의의 객관적 또는 주관적 매개변수를 포함하여, 부상, 병리, 병태 (예를 들어, 암), 또는 증상 (예를 들어, 인지 장애)의 치료 또는 개선의 임의의 성공 표시를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 예를 들어, 신체 검사의 결과를 포함하는 임의의 객관적 또는 주관적 매개변수를 기반으로 할 수 있다.

[0067] 용어 "암", "신생물" 및 "종양"은 세포 증식에 대한 제어의 유의미한 상실을 특징으로 하는 비정상적인 성장 표현형을 나타내도록 자율적이고 조절되지 않은 성장을 나타내는 세포를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 본 발명의 맥락에서 검출, 분석 및/또는 치료를 위한 관심 세포는 암 세포 (예를 들어, 암에 걸린 개체의 암 세포), 악성 암 세포, 전-전이성 암 세포, 전이성 암 세포, 및 비-전이성 암 세포를 포함한다. 거의 모든 조직의 암이 알려져 있다. "암 부담"이라는 어구는 대상체에서 암 세포의 양 또는 암 부피를 지칭한다. 이에 따라 암 부담을 감소시키는 것은 대상체에서 암 세포의 수 또는 암 세포 부피를 감소시키는 것을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "암 세포"는 암 세포 (예를 들어, 개체가 치료될 수 있는, 예를 들어, 암에 걸린 개체로부터 단리될 수 있는 임의의 암)이거나 암 세포로부터 유래된 임의의 세포, 예를 들어, 암 세포의 클론을 지칭한다. 예를 들어, 암 세포는 확립된 암 세포주로부터 유래할 수 있고, 암에 걸린 개체로부터 단리된 1차 세포일 수 있고, 암에 걸린 개체로부터 단리된 1차 세포로부터의 자손 세포 동일 수 있다. 일부 구현예에서, 이 용어는 또한 암 세포의 일부, 예를 들어, 세포내 부분, 세포막 부분, 또는 암 세포의 세포 용해물을 지칭할 수 있다. 암종, 육종, 교모세포종, 흑색종, 림프종 및 골수종과 같은 고형 종양, 및 백혈병과 같은 순환성 암을 비롯한 많은 유형의 암이 당업자에게 공지되어 있다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "암"은 고형 종양 암 (예를 들어, 피부, 폐, 전립선, 유방, 위, 방광, 결장, 난소, 췌장, 신장, 간, 교모세포종, 수모세포종, 평활근육종, 두경부 편평 세포 암종, 흑색종 및 신경내분비) 및 액체 암 (예를 들어, 혈액암); 암종; 연조직 종양; 육종; 기형종; 흑색종; 백혈병; 림프종; 및 최소 잔류 질환을 포함하

는 뇌암 및 원발성 및 전이성 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 형태의 암을 포함한다.

- [0069] 암의 "병리"에는 환자의 복지를 손상시키는 모든 현상이 포함된다. 여기에는 비정상적이거나 통제할 수 없는 세포 성장, 전이, 인접 세포의 정상적인 기능 방해, 비정상적인 수준의 사이토카인 또는 기타 분비 산물의 방출, 염증 또는 면역 반응의 억제 또는 악화, 신생물, 전암, 악성 종양 및 림프절과 같은 주변 또는 원거리 조직이나 기관의 침습이 포함되나 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0070] 본 명세서에 사용되는 "암 재발" 및 "종양 재발"이라는 문구 및 이들의 문법적 변형은 암 진단 후 신생물 또는 암성 세포의 추가 성장을 지칭한다. 특히, 암 조직에 추가적인 암 세포 증식이 일어나면 재발이 일어날 수 있다. 유사하게 "종양 퍼짐(tumor spread)"은 종양의 세포가 국소 또는 원거리 조직 및 기관으로 퍼질 때 발생하므로 종양 퍼짐은 종양 전이를 포함한다. "종양 침습"은 종양 성장이 국부적으로 퍼져 정상 기관 기능의 압박, 파괴 또는 방지에 의해 관련 조직의 기능을 손상시킬 때 발생한다.
- [0071] 본 명세서에서 용어 "전이"는 원래의 암성 종양의 장기와 직접적으로 연결되지 않은 장기 또는 신체 부위에서의 암성 종양의 성장을 지칭한다. 전이는 원래 암성 종양의 기관에 직접 연결되지 않은 기관 또는 신체 부위에 검출할 수 없는 양의 암 세포가 존재하는 것인 미세전이를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 전이는 또한 암 세포가 원래 종양 부위에서 이탈하고 암 세포가 신체의 다른 부분으로 이동 및/또는 침습하는 것과 같은 과정의 여러 단계로 정의될 수 있다.
- [0072] "유효량" 및 "치료 유효량"이라는 어구는 투여되어 치료 효과를 생성하는 면역접합체와 같은 물질의 용량 또는 양을 지칭한다. 정확한 용량은 치료의 목적에 따라 다르며 공지된 기술을 사용하여 당업자가 확인할 수 있다 (예를 들어, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition (McGraw-Hill, 2006); 및 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, (Pharmaceutical Press, London, 2012) 참조). 암의 경우, 면역접합체의 치료 유효량은 암 세포의 수를 감소시킬 수 있고; 종양 크기를 줄일 수 있고; 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제 (즉, 어느 정도 느리게, 바람직하게는 중지)할 수 있고; 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 느리게, 바람직하게는 중지)할 수 있고; 종양 성장을 어느 정도 억제할 수 있고/있거나; 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 면역접합체가 기존 암 세포의 성장을 방지하고/하거나 죽일 수 있는 한, 이는 세포증식억제 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 치료의 경우 효능은 예를 들어, 질환 진행까지의 시간 (TTP)을 평가하고/하거나 반응률 (RR)을 결정하여 측정할 수 있다.
- [0073] "수혜자", "개체", "대상체", "숙주" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용되며 진단, 치료, 또는 요법이 바람직한 임의의 포유동물 대상체 (예를 들어, 인간)를 나타낸다. 치료 목적의 "포유동물"이라 함은 인간, 가축 및 농장 동물, 개, 말, 고양이, 소, 양, 염소, 돼지, 낙타 등의 동물원, 스포츠 또는 애완 동물 등을 비롯한, 포유동물로 분류되는 임의의 동물을 지칭한다. 특정 구현예에서, 포유동물은 인간이다.
- [0074] 본 발명의 맥락에서 "상승적 보조제" 또는 "상승적 조합"이라는 어구는 수용체 작용제, 사이토카인 및 보조제 폴리펩티드와 같은 2개의 면역 조절제의 조합을 포함하며, 이는 단독 투여되는 것에 비해 조합으로 면역에 대한 상승적 효과를 이끌어낸다. 특히, 본원에 개시된 면역접합체는 청구된 보조제 및 항체 작제물의 상승적 조합을 포함한다. 투여 시 이러한 상승적 조합은, 예를 들어, 항체 작제물 또는 보조제가 다른 모이머의 부재 하에 투여되는 경우에 비해 면역에 대한 더 큰 효과를 유도한다. 또한, 항체 작제물 또는 보조제가 단독으로 투여될 때와 비교하여 감소된 양의 면역접합체가 투여될 수 있다 (면역접합체의 일부로서 투여된 항체 작제물의 총 수 또는 보조제의 총 수로 측정됨).
- [0075] 본원에 사용된 용어 "투여하는"은 비경구, 정맥내, 복강내, 근육내, 종양내, 병변내, 비강내, 또는 피하 투여, 경구 투여, 좌약으로서의 투여, 국소 접촉, 경막내 투여, 또는 서방성 장치, 예를 들어, 미니 삼투압 펌프의 대상에의 착상을 지칭한다.
- [0076] 수치를 수식하기 위해 본 명세서에서 사용된 용어 "약" 및 "대략"은 수치를 둘러싸는 가까운 범위를 나타낸다. 따라서, "X"가 값이면, "약 X" 또는 "대략 X"는 0.9X 내지 1.1X, 예를 들어, 0.95X 내지 1.05X 또는 0.99X 내지 1.01X의 값을 나타낸다. "약 X" 또는 "대략 X"에 대한 언급은 구체적으로 적어도 X, 0.95X, 0.96X, 0.97X, 0.98X, 0.99X, 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 및 1.05X 값을 나타낸다. 따라서 "약 X" 및 "대략 X"는 예를 들어, "0.98X"의 청구 제한에 대한 서면 설명 지원을 교시하고 제공하기 위한 것이다.

- [0077] PD-L1 항체
- [0078] 예시적 구현예에서, 본 발명의 면역접합체는 PD-L1을 특이적으로 인식하고 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 항체 작제물을 포함한다.
- [0079] 프로그램된 사멸-리간드 1 (PD-L1, 분화 클러스터 274, CD274, B7-동족체 1 또는 B7-H1)은 B7 단백질 슈퍼패밀리에 속하며, 프로그램된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1, PDCD1, 분화 클러스터 279, 또는 CD279)의 리간드이다. PD-L1은 또한 B7.1 (CD80)과 상호작용할 수 있으며, 이러한 상호작용은 T 세포 프라이밍을 억제하는 것으로 여겨진다. PD-L1/PD-1 축은 적응 면역 반응을 억제하는데 큰 역할을 한다. 보다 구체적으로, PD-L1과 이의 수용체인 PD-1의 결합이 T 세포의 활성화 및 증식을 억제시키는 신호를 전달하는 것으로 여겨진다. PD-L1에 결합하고 리간드가 PD-1 수용체에 결합하는 것을 방지하는 제제는 이 면역억압을 방지하므로, 암이나 감염의 치료와 같이 원하는 경우 면역 반응을 강화할 수 있다. PD-L1/PD-1 경로는 자가면역 예방에도 기여하고; 그러므로, PD-L1에 대한 효능적 제제 또는 면역 억제 페이로드를 전달하는 제제는 자가면역 질환의 치료에서 도움이 될 수 있다.
- [0080] 아테졸리주맵 (TECENTRIQ™), 더발루맵 (IMFINZI™), 아벨루맵 (BAAVENCIO™)을 포함하여, PD-L1을 표적으로 하는 여러 항체는 암의 치료를 위하여 개발되었다. 그럼에도 불구하고, PD-L1을 높은 친화력으로 결합시키고 PD-L1/PD-1 신호전달을 효과적으로 방지하는 제제, 그리고 PD-L1 발현 세포에 치료적 페이로드를 전달할 수 있는 제제를 포함하여, 새로운 PD-L1 결합제가 계속 필요하다. 또한, 자가면역 장애 및 감염을 치료하기 위한 새로운 PD-L1 결합제가 필요하다.
- [0081] 하나 이상의 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 모이어티에 공유 부착되는 링커에 공유 부착된 항-PD-L1 항체를 포함하는 면역접합체를 세포, 또는 세포를 포함하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, PD-L1을 발현하는 세포에 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 유도체 페이로드를 전달하는 방법이 제공된다.
- [0082] 포유동물에게 그것의 PD-L1 면역접합체를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 면역 반응을 향상시키거나 감소시키거나 억제하는 방법, 및 PD-L1 억제에 반응하는 포유동물에서 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법도 또한 제공된다.
- [0083] 본 발명은 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하는 PD-L1 결합제를 제공한다.
- [0084] PD-L1 결합제는 PD-L1을 특이적으로 결합시킨다. 제제의 결합 특이성은 PD-L1 발현 세포를 표적으로 삼아, 예를 들어, 이러한 세포에 치료적 페이로드를 전달할 수 있게 한다.
- [0085] 일부 구현예에서, PD-L1 결합제 (유형 A 또는 유형 B)는 인간 PD-L1, 예를 들어, 서열번호: 307을 포함하는 단백질에 결합한다. 하지만, 임의의 PD-L1 동족체 또는 이원체에 결합하는 결합제가 또한 포함된다. 일부 구현예에서, PD-L1 단백질은 서열번호: 307에 적어도 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함한다. 일부 구현예에서, 결합제는 인간 PD-L1 및 시노물구스 PD-L1; 또는 인간, 시노물구스 및 마우스 PD-L1을 결합시킨다.
- [0086] MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNI IQFVHGEECLKVQHSSYRQARLLKDKLSLGNALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYKNINQRILVDPVTSEHLCQAEQYPAEVIWTSSDHQVLSGKTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTN EIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET 서열번호: 307
- [0087] 일부 구현예에서, PD-L1 결합제는 PD-L1이 그의 수용체인 PD-1에 결합하는 것을 실질적으로 억제하거나 방지하지 않고 PD-L1을 결합시킨다. 하지만, 다른 구현예에서, PD-L1 결합제는 항체가 (예를 들면, 치료적 목적을 위하여) PD-L1/PD-1 신호전달을 억제시키는데 사용될 수 있도록, PD-L1의 그의 수용체인 PD-1에 대한 결합을 완전히 또는 부분적으로 차단 (억제 또는 방지)할 수 있다.
- [0088] 항체 또는 항원-결합 항체 단편은 PD-L1에 대하여 단일특이적일 수 있거나, 이중특이적 또는 다중특이적일 수 있다. 예를 들어, 2가 또는 다가 항체 또는 항체 단편에서, 동일한 항원의 상이한 에피토프를 표적화하거나 상이한 항원을 표적화하는 결합 도메인은 상이할 수 있다. 다가 결합 작제물의 작제 방법은 당업계에 알려진다. 이중특이적 및 다중특이적 항체는 당업계에 알려진다. 게다가, 동일한 폴리펩티드 쇄에서 V_H 와 V_L 사이 짝짓기를 허용하기에 너무 짧은 펩티드 링커에 의해 V_L 에 연결된 V_H 를 각각 포함하여, 이로써 상이한 V_H - V_L 폴리펩티드 쇄에서 상보적 도메인들 사이 짝짓기를 구동시켜 2, 3, 또는 4개의 기능적 항원 결합 부위를 갖는 다량체성 분자를 생성하는 폴리펩티드 쇄의 이량체, 삼량체, 또는 사량체인 디아바디, 트리아바디, 또는 테트라바디가 제공될

수 있다. 또한, 2개의 상이한 가변 도메인을 가진 작은 scFv 단편인 bis-scFv 단편은 생성되어 2개의 상이한 에피토프를 결합시킬 수 있는 이중특이적 bis-scFv 단편을 생산할 수 있다. Fab 이량체 (Fab2) 및 Fab 삼량체 (Fab3)는 유전적 조작 방법을 사용하여 생산되어 Fab 단편에 기초한 다중특이적 작제물을 창작할 수 있다.

[0089] PD-L1 결합제는 또한 항체 접합체일 수 있다. 이와 관련하여, PD-L1 결합제는 (1) 항체, 대체 스캐폴드, 또는 이들의 단편, 및 (2) 단백질 또는 비단백질 모이어티의 접합체일 수 있다. 예를 들어, PD-L1 결합제는 펩티드, 형광성 분자, 화학요법제 또는 기타 세포독성 페이로드, 면역 활성화 또는 면역억압성 제제에 접합될 수 있다.

[0090] PD-L1-결합제는 인간 항체, 비인간 항체, 인간화된 항체, 또는 키메라 항체, 또는 상응하는 항체 단편일 수 있거나, 그로부터 수득될 수 있다. "키메라" 항체는 인간 불변 영역 및 비인간 가변 영역을 전형적으로 포함하는 항체 또는 이의 단편이다. "인간화된" 항체는 인간 항체 스캐폴드를 전형적으로 포함하지만 적어도 하나의 CDR (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 모두 6개의 CDR)내 비인간 기원 아미노산 또는 서열을 가진 단일클론 항체이다.

[0091] PD-L1 결합제 - 유형 A

[0092] 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하는 PD-L1 결합제가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합제 (유형 A)는 서열번호: 223-264 중 임의의 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR; 및 서열번호: 265-306 중 임의의 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 영역 또는 적어도 그들의 CDR을 포함한다. 다른 구현예에서, PD-L1 결합제 (유형 A)는 서열번호: 223-264 중 임의의 하나에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드, 및 서열번호: 265-306 중 임의의 하나에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함한다. 더욱 다른 구현예에서, PD-L1 결합제 (유형 A), 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호: 1-23 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1 (HCDR1), 서열번호: 24-57 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2 (HCDR2), 및 서열번호: 58-95 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3 (HCDR3)을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호: 96-128 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1 (LCDR1), 서열번호: 129-151 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2 (LCDR2), 및 서열번호: 152-155 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3 (LCDR3)을 포함한다. PD-L1 결합제, 그의 개별 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 핵산; 핵산을 포함하는 벡터 및 세포; 그리고 결합제 또는 핵산을 포함하는 조성물이 또한 제공된다.

[0093] 게다가, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 PD-L1 결합제 (유형 A)는 세포 표면에서 PD-L1에 결합시 PD-L1 또는 PD-L1/PD-L1 결합제 복합체의 세포 내재화를 야기시킨다. 임의의 특정한 이론 또는 작용 기전에 의해 구속됨의 바램 없이, 이 구현예에 따른 PD-L1 결합제가 결합시 PD-L1 내재화를 야기시키고, 내재화 동안 PD-L1에 여전히 결합되어, PD-L1과 결합제의 내재화를 초래한다는 것으로 여겨진다. PD-L1 및 결합된 PD-L1 결합제의 세포성 내재화는 임의의 적합한 방법, 예컨대 세포 표면에서의 지속성에 대한 검정 및/또는 내재화된 항체의 검출에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합제는 세포 표면에서 PD-L1을 결합시키는 PD-L1 결합제의 적어도 약 25% (예를 들면, 적어도 약 35%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 90%)가 내재화되도록 충분히 강하게 내재화한다 (예를 들면, 표면 지속성 검정을 사용하여, 검정의 시작시 세포 표면에서 PD-L1에 결합된 PD-L1 결합제 분자의 약 75% 이하, 약 65% 이하, 약 50% 이하, 약 25% 이하 또는 약 10% 이하는 검정의 종료시 여전히 결합된다).

[0094] 한 구현예에서, PD-L1 결합제 (유형 A)는 서열번호: 223-264 중 임의의 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 서열번호: 223-264에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열, 또는 적어도 그들의 CDR; 및/또는 서열번호: 265-306 중 임의의 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 서열번호: 265-306에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열, 또는 적어도 그들의 CDR을 포함한다.

[0095] 추가 예시로서, PD-L1 결합제 (유형 A)는 다음을 포함할 수 있다:

[0096] (1) 서열번호: 223의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 265의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;

[0097] (2) 서열번호: 224의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 266의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;

- [illegible]

- [0119] (24) 서열번호: 246의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 288의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0120] (25) 서열번호: 247의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 289의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0121] (26) 서열번호: 248의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 290의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0122] (27) 서열번호: 249의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 291의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0123] (28) 서열번호: 250의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 292의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0124] (29) 서열번호: 251의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 293의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0125] (30) 서열번호: 252의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 294의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0126] (31) 서열번호: 253의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 295의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0127] (32) 서열번호: 254의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 296의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0128] (33) 서열번호: 255의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 297의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0129] (34) 서열번호: 256의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 298의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0130] (35) 서열번호: 257의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 299의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0131] (36) 서열번호: 258의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 300, 또는 적어도 그들의 CDR의 번역글로불린 경쇄 가변 영역;
- [0132] (37) 서열번호: 259의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 301의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0133] (38) 서열번호: 260의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 302의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0134] (39) 서열번호: 261의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 303의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0135] (40) 서열번호: 262의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 304의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0136] (41) 서열번호: 263의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 305의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0137] (42) 서열번호: 264의 번역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 306의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR; 및/또는
- [0138] (43) 도 4a-d의 번역글로불린 중쇄 가변 영역 및/또는 도 4e-g의 번역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR.
- [0139] 주어진 중쇄 또는 경쇄 Ig 서열의 CDR은 다양한 알려진 Ig 넘버링 체계 (예를 들면, 카밧, 초티아, 마르틴 (향상된 초티아), IGMT, AbM) 중 임의의 것에 따라 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, PD-L1 결합체 (유형 A)는 하

기 CDR:

- [0140] 서열번호: 1-23 중 임의의 하나 또는 서열번호: 1-23에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1;
- [0141] 서열번호: 24-57 중 임의의 하나 또는 서열번호: 24-57에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2; 및
- [0142] 서열번호: 58-95 중 임의의 하나 또는 서열번호: 58-95에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 중 하나 이상을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는
- [0143] 서열번호: 96-128 중 임의의 하나 또는 서열번호: 96-128에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1;
- [0144] 서열번호: 129-151 중 임의의 하나 또는 서열번호: 129-151에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2; 및
- [0145] 서열번호: 152-155 중 임의의 하나 또는 서열번호: 152-155에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함한다.
- [0146] 특정한 구현예에서, 결합제 (유형 A)는 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함하고, 여기서:
 - [0147] (1) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 1을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 24를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 58을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 96을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 129를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 152를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
 - [0148] (2) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 2를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 25를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 59를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 97을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 129를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 153을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
 - [0149] (3) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 3을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 26을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 60을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 98을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 129를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 154를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
 - [0150] (4) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 4를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 27을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 61을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 99를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 130을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 155를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
 - [0151] (5) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 5를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 28을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 62를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 100을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 129를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 153을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
 - [0152] (6) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 6을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 29를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 63을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 101을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 131을 포함하거나 이로

- 35 –

하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 76을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 127을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 137을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 176을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;

[0188] (42) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 3을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 57을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 95를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 128을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 137을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 155를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;

[0189] (43) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 경쇄 폴리펩티드는 PD-L1 유형 A 결합제 1-42의 도 1a-d에 열거된 CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0190] 특정한 구현예에서, 결합제는 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 제1 프레임워크 영역, 제2 프레임워크 영역, 제3 프레임워크 영역, 및/또는 제4 프레임워크 영역을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 제1 프레임워크 영역, 제2 프레임워크 영역, 제3 프레임워크 영역, 및/또는 제4 프레임워크 영역을 포함하고/거나; 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 경쇄 폴리펩티드는 각각 도 2a-d 및 도 3a-d에 열거된 프레임워크 영역의 임의의 조합을 포함한다.

[0191] PD-L1-결합제 - 유형 B

[0192] 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함하는 PD-L1 결합제 (유형 B)가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합제 (유형 B)는 서열번호: 430-450 중 임의의 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR; 및 서열번호: 451-471 중 임의의 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR을 포함한다. 다른 구현예에서, PD-L1 결합제는 서열번호: 430-450 중 임의의 하나에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드, 및 서열번호: 451-471 중 임의의 하나에 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 가진 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드를 포함한다. 더욱 다른 구현예에서, PD-L1 결합제, 면역글로불린 중쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호: 308-321 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1 (HCDR1), 서열번호: 322-338 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2 (HCDR2), 및 서열번호: 339-359 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3 (HCDR3)을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 가변 영역 폴리펩티드는 서열번호: 360-374 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 1 (LCDR1), 서열번호: 131 및 375-386 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 2 (LCDR2), 및 서열번호: 387-398 중 임의의 하나를 포함하는 상보성 결정 영역 3 (LCDR3)을 포함한다. PD-L1 결합제, 또는 이의 개별 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 핵산; 핵산을 포함하는 벡터 및 세포; 및 결합제 또는 핵산을 포함하는 조성물이 또한 제공된다.

[0193] 한 구현예에서, PD-L1 결합제 (유형 B)는 서열번호: 430-450 중 임의의 하나의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 서열번호: 430-450에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열, 또는 적어도 그들의 CDR; 및/또는 서열번호: 451-471 중 임의의 하나의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 서열번호: 451-471에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열, 또는 적어도 그들의 CDR을 포함한다.

[0194] 추가 예시로써, PD-L1 결합제 (유형 B)는 다음을 포함할 수 있다:

[0195] (1) 서열번호: 430의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 451의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;

[0196] (2) 서열번호: 430의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 451의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;

[0197] (3) 서열번호: 431의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 452의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;

[0198] (4) 서열번호: 432의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 453의 면역글로불린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;

[0199] (5) 서열번호: 433의 면역글로불린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 454의 면역글

로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;

- [0200] (6) 서열번호: 434의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 455의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0201] (7) 서열번호: 435의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 456의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0202] (8) 서열번호: 436의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 457의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0203] (9) 서열번호: 437의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 458의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0204] (10) 서열번호: 438의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 459의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0205] (11) 서열번호: 439의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 460의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0206] (12) 서열번호: 440의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 461의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0207] (13) 서열번호: 441의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 462의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0208] (14) 서열번호: 442의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 463의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0209] (15) 서열번호: 443의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 464의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0210] (16) 서열번호: 444의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 465의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0211] (17) 서열번호: 445의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 466의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0212] (18) 서열번호: 446의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 467의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0213] (19) 서열번호: 447의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 468의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0214] (20) 서열번호: 448의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 469의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR; 및/또는
- [0215] (21) 서열번호: 449의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 470의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR;
- [0216] (22) 서열번호: 450의 면역글로블린 중쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR, 및/또는 서열번호: 471의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR; 및/또는
- [0217] (23) 도 8a-b의 면역글로블린 중쇄 가변 영역 및/또는 도 8c-d의 면역글로블린 경쇄 가변 영역, 또는 적어도 그들의 CDR.
- [0218] 주어진 중쇄 또는 경쇄 Ig 서열의 CDR은 다양한 알려진 Ig 넘버링 체계 (예를 들면, 카밧, 초티아, 마르틴 (향상된 초티아), IGMT, AbM) 중 임의의 것에 따라 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, PD-L1 결합체는 하기 CDR:
- [0219] 서열번호: 308-321 중 임의의 하나 또는 서열번호: 308-321에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1;

- [0220] 서열번호: 322-338 중 임의의 하나 또는 서열번호: 322-338에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2; 및
- [0221] 서열번호: 339-359 중 임의의 하나 또는 서열번호: 339-359에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3 중 하나 이상을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는
- [0222] 서열번호: 360-374 중 임의의 하나 또는 서열번호: 360-374에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1;
- [0223] 서열번호: 375-386 중 임의의 하나 또는 서열번호: 375-386에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2; 및
- [0224] 서열번호: 387-398 중 임의의 하나 또는 서열번호: 387-398에 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일한 서열을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함한다.
- [0225] 특정한 구현예에서, 결합제는 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함하고, 여기서:
- [0226] (1) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 308을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 322를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 339를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 360을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 375를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 387을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
- [0227] (2) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 309를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 323을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 340을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 361을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 376을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 388을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
- [0228] (3) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 310을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 324를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 341을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 360을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 375를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 387을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
- [0229] (4) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 311을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 325를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 342를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 362를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 377을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 389를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
- [0230] (5) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 312를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 326을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 343을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 360을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 378을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 387을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
- [0231] (6) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 313을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 327을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 344를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 363을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 379를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 390을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;
- [0232] (7) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 314를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 327을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 345를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 364를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 380을 포함하거나

함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 357을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 372를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 386을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 397을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;

[0245] (20) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 320을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 337을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 358을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 373을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 379를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 398을 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;

[0246] (21) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 서열번호: 321을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR1, 서열번호: 338을 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR2, 및 서열번호: 359를 포함하거나 이로 이루어지는 HCDR3을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 서열번호: 374를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR1, 서열번호: 379를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR2, 및 서열번호: 389를 포함하거나 이로 이루어지는 LCDR3을 포함하고/거나;

[0247] (22) 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 경쇄 폴리펩티드는 도 5a-b (유형 B)에 열거된 CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0248] 특정한 구현예에서, 결합체는 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드를 포함하고, 여기서 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드는 제1 프레임워크 영역, 제2 프레임워크 영역, 제3 프레임워크 영역, 및/또는 제4 프레임워크 영역을 포함하고/거나; 면역글로불린 경쇄 폴리펩티드는 제1 프레임워크 영역, 제2 프레임워크 영역, 제3 프레임워크 영역, 및/또는 제4 프레임워크 영역을 포함하고/거나; 면역글로불린 중쇄 폴리펩티드 및 경쇄 폴리펩티드는 각각 도 6a-b 및/또는 도 7a-b (유형 B)에 열거된 프레임워크 영역의 임의의 조합을 포함한다.

[0249] 본 발명의 면역접합체는 PD-L1을 표적화, 결합, 또는 인식하는 항체를 포함한다. 본 발명의 구현예의 범위에는 본원에 기재된 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인의 기능적 변이체가 포함된다. 본원에 사용된 용어 "기능적 변이체"는 모 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인과 실질적으로 또는 상당한 서열 동일성 또는 유사성을 갖는 항원 결합 도메인을 갖는 항체 작제물을 지칭하며, 이 기능적 변이체는 항체 작제물 또는 그것의 변이체인 항원 결합 도메인의 생물학적 활성을 보유한다. 기능적 변이체는 모 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인과 유사한 정도, 동일한 정도, 또는 더 높은 정도로 PD-L1로 발현하는 표적 세포를 인식하는 능력을 보유하는 본원에 기재된 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인 (모 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인)의 변이체를 포함한다.

[0250] 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인과 관련하여, 기능적 변이체는 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인과 아미노산 서열이 예를 들어, 적어도 약 30%, 약 50%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 그 이상 동일하다.

[0251] 기능적 변이체는 예를 들어, 적어도 하나의 보존적 아미노산 치환을 갖는 모 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 기능적 변이체는 적어도 하나의 비보존적 아미노산 치환을 갖는 모 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이 경우, 비보존적 아미노산 치환이 기능적 변이체의 생물학적 활성을 방해하거나 저해하지 않는 것이 바람직하다. 비보존적 아미노산 치환은 기능적 변이체의 생물학적 활성을 향상시켜, 기능적 변이체의 생물학적 활성이 모 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인과 비교하여 증가될 수 있다.

[0252] 본 발명의 면역접합체를 포함하는 항체는 Fc 조작된 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 조절된 결합을 초래하는 Fc 영역 내의 돌연변이는 하기 돌연변이: SD (S239D), SDIE (S239D/I332E), SE (S267E), SELF (S267E/L328F), SDIE (S239D/I332E), SDIEAL (S239D/I332E/A330L), GA (G236A), ALIE (A330L/I332E), GASDALIE (G236A/S239D/A330L/I332E), V9 (G237D/P238D/P271G/A330R), 및 V11 (G237D/P238D/H268D/P271G/A330R) 중 하나 이상, 및/또는 다음 아미노산: E345R, E233, G237, P238, H268, P271, L328 및 A330에서 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. Fc 수용체 결합을 조절하기 위한 추가의 Fc 영역 변형은 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 2016/0145350 및 미국 특허 7,416,726 및 5,624,821에 기재되어 있으며, 이들은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0253] 본 발명의 면역접합체를 포함하는 항체는 아푸코실화와 같은 글리칸 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 결합체의 Fc 영역은 천연의 비변형된 Fc 영역과 비교하여 Fc 영역의 변경된 글리코실화 패턴을 갖도록 변형된다.

[0254] 본 발명의 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인의 아미노산 치환은 바람직하게는 보존적 아미노산 치환이다. 보존적 아미노산 치환은 당업계에 공지되어 있으며, 특정 물리적 및/또는 화학적 특성을 갖는 하나의 아미노산이

동일하거나 유사한 화학적 또는 물리적 특성을 갖는 다른 아미노산으로 교환되는 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, 보존적 아미노산 치환은 산성/염기로 하전된 다른 극성 아미노산 (예를 들어, Asp 또는 Glu)으로 치환된 산성/염기로 하전된 극성 아미노산, 비극성 측쇄가 있는 다른 아미노산으로 치환된 비극성 측쇄가 있는 아미노산 (예를 들어, Ala, Gly, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, Cys, Val 등), 염기성/양으로 하전된 다른 극성 아미노산으로 치환된 염기성/양으로 하전된 극성 아미노산 (예를 들어, Lys, His, Arg 등), 극성 측쇄가 있는 다른 비하전 아미노산으로 치환된 극성 측쇄가 있는 비하전 아미노산 (예를 들어, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr 등), 베타 분지된 측쇄가 있는 다른 아미노산으로 치환된 베타 분지된 측쇄가 있는 아미노산 (예를 들어, Ile, Thr, Val), 또는 방향족 측쇄가 있는 다른 아미노산으로 치환된 방향족 측쇄가 있는 아미노산 (예를 들어, His, Phe, Trp 및 Tyr) 등일 수 있다.

[0255] 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인은 다른 성분, 예를 들어, 다른 아미노산이 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인 기능적 변이체의 생물학적 활성을 실질적으로 변화시키지 않도록 본원에 기재된 특정 아미노산 서열 또는 서열들로 본질적으로 이루어질 수 있다.

[0256] 일부 구현예에서, 면역접합체 내의 항체는 변형된 Fc 영역을 함유하고, 여기서 변형은 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 결합을 조절한다.

[0257] 일부 구현예에서, 면역접합체 내의 항체(예를 들어, 적어도 2개의 보조제 모이어티에 접합된 항체)는 Fc 영역 내의 돌연변이가 결여된 고유 항체와 비교하여 하나 이상의 Fc 수용체 (예를 들어, Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32A), Fc γ RIIB (CD32B), Fc γ RIIIA (CD16a), 및/또는 Fc γ RIIIB (CD16b))에 대한 조절된 결합 (예를 들어, 증가된 결합 또는 감소된 결합)을 초래하는 Fc 영역에서 하나 이상의 변형 (예를 들어, 아미노산 삽입, 결실, 및/또는 치환)을 함유한다. 일부 구현예에서, 면역접합체 내의 항체는 Fc γ RIIB에 대한 항체의 Fc 영역의 결합을 감소시키는 Fc 영역 내의 하나 이상의 변형 (예를 들어, 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환)을 함유한다. 일부 구현예에서, 면역접합체 내의 항체는 Fc 영역 내의 돌연변이가 결여된 고유 항체와 비교하여 Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32A), 및/또는 Fc γ RIIIA (CD16a)에 대한 동일한 결합을 유지하거나 증가된 결합을 가지면서 Fc γ RIIB에 대한 항체의 결합을 감소시키는 항체의 Fc 영역에서 하나 이상의 변형 (예를 들어, 아미노산 삽입, 결실, 및/또는 치환)을 함유한다. 일부 구현예에서, 면역접합체 내의 항체는 Fc γ RIIB에 대한 항체의 Fc 영역의 결합을 증가시키는 Fc 영역 내의 하나 이상의 변형을 함유한다.

[0258] 일부 구현예에서, 조절된 결합은 항체의 천연 Fc 영역에 비해 항체의 Fc 영역에서의 돌연변이에 의해 제공된다. 돌연변이는 CH2 도메인, CH3 도메인, 또는 이들의 조합에 있을 수 있다. "천연 Fc 영역"은 "야생형 Fc 영역"과 동의어이며 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일하거나 천연 항체 (예를 들어, 세탁시맵)에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역, 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역, 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역, 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역, 뿐만 아니라 그의 자연 발생 변이체를 포함한다. 천연 서열 Fc는 Fc의 다양한 동종이형을 포함한다 (Jefferis 등, (2009) *mAbs*, 1(4):332-338).

[0259] 일부 구현예에서, 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 조절된 결합을 초래하는 Fc 영역 내 돌연변이는 다음 돌연변이: SD (S239D), SDIE (S239D/I332E), SE (S267E), SELF (S267E/L328F), SDIE (S239D/I332E), SDIEAL (S239D/I332E/A330L), GA (G236A), ALIE (A330L/I332E), GASDALIE (G236A/S239D/A330L/I332E), V9 (G237D/P238D/P271G/A330R), 및 V11 (G237D/P238D/H268D/P271G/A330R) 중 하나 이상, 및/또는 하기 아미노산: E233, G237, P238, H268, P271, L328 및 A330에서 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. Fc 수용체 결합을 조절하기 위한 추가의 Fc 영역 변형은 예를 들어, US 2016/0145350, US 7416726 및 US 5624821에 기재되어 있으며, 이들은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0260] 일부 구현예에서, 면역접합체의 항체의 Fc 영역은 천연의 비변형된 Fc 영역과 비교하여 Fc 영역의 변경된 글리코실화 패턴을 갖도록 변형된다.

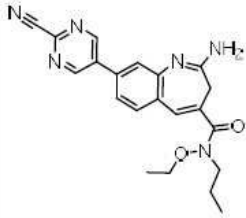
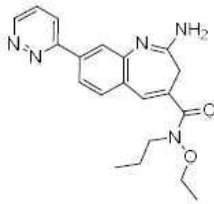
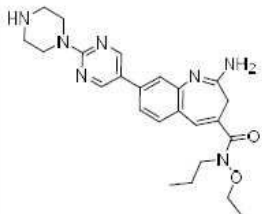
[0261] 인간 면역글로불린은 각 중쇄의 C γ 2 도메인에 있는 Asn297 잔기에서 글리코실화된다. 이 N-연결된 올리고당은 핵심 헵타사카라이드, N-아세틸글루코사민4만노스3 (GlcNAc4Man3)으로 구성된다. 엔도글리코시다제 또는 PNGase F를 사용한 헵타사카라이드의 제거는 항체 Fc 영역의 형태적 변화를 유도하는 것으로 알려져 있으며, 이는 활성화 Fc γ R에 대한 항체 결합 친화도를 현저히 감소시키고 효과기 기능을 감소시킬 수 있다. 핵심 헵타사카라이드는 종종 갈락토스, 이등분 GlcNAc, 푸코스 또는 시알산으로 장식되어 있으며, 이는 활성화 및 억제 Fc γ R에 대한 Fc 결합에 차등적으로 영향을 미친다. 또한, α 2,6-시알화는 생체내 항염증 활성을 향상시키는 반면, 탈푸코실화(defucosylation)는 Fc γ RIIIa 결합을 개선하고 항체 의존성 세포독성 및 항체 의존성 포식작용을 10배 증

가시킨다는 것이 입증되었다. 따라서 특정 글리코실화 패턴을 사용하여 염증 효과기 기능을 제어할 수 있다.

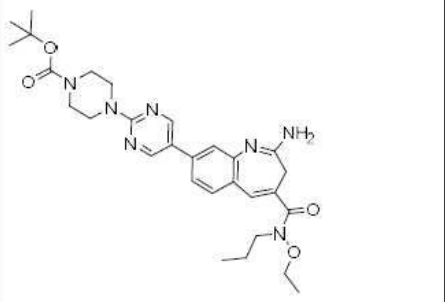
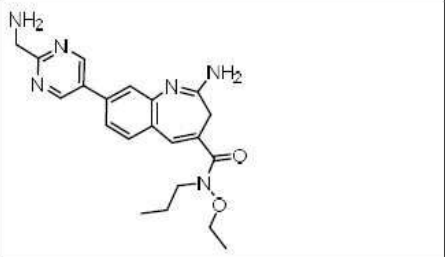
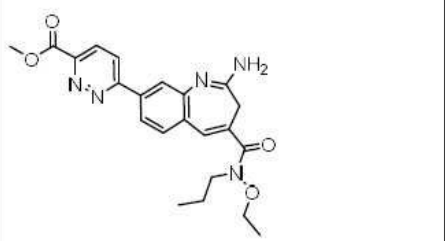
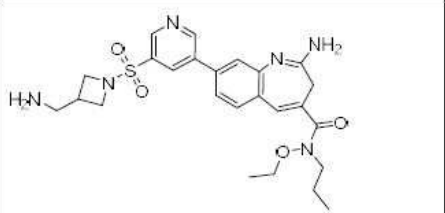
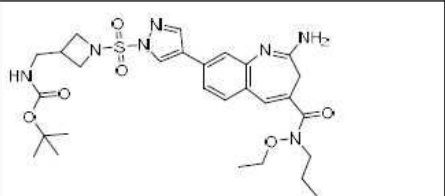
- [0262] 일부 구현예에서, 글리코실화 패턴을 변경하기 위한 변형은 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 Asn297에서의 치환일 수 있다. 일부 구현예에서, Asn297은 글루타민(N297Q)으로 돌연변이된다. Fc γ R-조절 신호전달을 조절하는 항체로 면역 반응을 제어하는 방법은 예를 들어 US 7416726, US 2007/0014795 및 US 2008/0286819에 기재되어 있으며, 이들은 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.
- [0263] 일부 구현예에서, 면역접합체의 항체는 비-자연 발생 글리코실화 패턴을 갖는 조작된 Fab 영역을 함유하도록 변형된다. 예를 들어, 하이브리도마는 증가된 FcR γ IIIa 결합 및 효과기 기능을 가능하게 하는 특이적 돌연변이를 갖는 비푸코실화된 mAb, 탈시알틸화된 mAb 또는 탈글리코실화된 Fc를 분비하도록 유전적으로 조작될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역접합체의 항체는 비푸코실화되도록 조작된다.
- [0264] 일부 구현예에서, 면역접합체 내의 항체의 전체 Fc 영역은 상이한 Fc 영역으로 교환되어, 항체의 Fab 영역이 비천연 Fc 영역에 접합된다. 예를 들어, 일반적으로 IgG1 Fc 영역을 포함하는 세특시맵의 Fab 영역은 IgG2, IgG3, IgG4 또는 IgA에 접합될 수 있거나; 일반적으로 IgG4 Fc 영역을 포함하는 니볼루맵의 Fab 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgA1 또는 IgG2에 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, 비-천연 Fc 도메인을 갖는 Fc 변형된 항체는 또한 기재된 Fc 도메인의 안정성을 조절하는 하나 이상의 아미노산 변형, 예컨대 IgG4 Fc 내의 S228P 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연 Fc 도메인을 갖는 Fc 변형된 항체는 또한 FcR에 대한 Fc 결합을 조절하는 본원에 기재된 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다.
- [0265] 일부 구현예에서, FcR에 대한 Fc 영역의 결합을 조절하는 변형은 천연 비-변형된 항체와 비교할 때 그의 항원에 대한 항체의 Fab 영역의 결합을 변경하지 않는다. 다른 구현예에서, FcR에 대한 Fc 영역의 결합을 조절하는 변형은 천연 비-변형된 항체와 비교할 때 그의 항원에 대한 항체의 Fab 영역의 결합을 증가시킨다.
- [0266] 일부 구현예에서, 항체 작제물은 Fc 도메인을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 항체 작제물은 항체이다. 특정 구현예에서, 항체 작제물은 융합 단백질이다. 항원 결합 도메인은 단일쇄 가변 영역 단편 (scFv)일 수 있다. 합성 펩티드를 통해 항체 경쇄의 V 도메인에 연결된 항체 중쇄의 가변 (V) 도메인을 포함하는 절단된 Fab 단편인 단일쇄 가변 영역 단편 (scFv)은 일상적인 재조합 DNA 기술 기법을 사용하여 생성할 수 있다. 유사하게, 이황화물-안정화된 가변 영역 단편 (dsFv)은 재조합 DNA 기술에 의해 제조될 수 있다. 항체 작제물 또는 항원 결합 도메인은 항-PD-L1 항체의 항원 결합 도메인의 하나 이상의 가변 영역(예를 들어, 2개의 가변 영역)을 포함할 수 있고, 각각의 가변 영역은 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다.
- [0267] 일부 구현예에서, 면역접합체 내의 항체는 변형된 Fc 영역을 함유하고, 여기서 변형은 하나 이상의 Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 결합을 조절한다.
- [0268] 일부 구현예에서, Fc 영역은 TGF β 1에 결합할 수 있는 형질전환 성장 인자 베타 1 (TGF β 1) 수용체, 또는 그의 단편을 포함함으로써 변형된다. 예를 들어, 수용체는 TGF β 수용체 II (TGF β RII)일 수 있다. 일부 구현예에서, TGF β 수용체는 인간 TGF β 수용체이다. 일부 구현예에서, IgG는 그 전체가 본 명세서에 포함된 US 9676863에 기재된 대로 TGF β RII 세포의 도메인 (ECD)에 대한 C-말단 융합을 갖는다. "Fc 링커"는 IgG를 TGF β RII 세포의 도메인에 부착하는 데 사용될 수 있다. Fc 링커는 표적에 대한 결합 특이성을 유지하면서 분자의 적절한 3차원 폴딩을 허용하는 짧고 유연한 펩티드일 수 있다. 일부 구현예에서, TGF β 수용체의 N-말단은 (Fc 링커가 있거나 없는) 항체 작제물의 Fc에 융합된다. 일부 구현예에서, 항체 작제물 중쇄의 C-말단은 (Fc 링커가 있거나 없는) TGF β 수용체에 융합된다. 일부 구현예에서, 항체 작제물 중쇄의 C-말단 라이신 잔기는 알라닌으로 돌연변이된다.
- [0269] 일부 구현예에서, 면역접합체 내의 항체는 글리코실화된다.
- [0270] 일부 구현예에서, 면역접합체 내의 항체는 조작된 시스테인이 접합에 이용가능하지만, 면역글로불린 접합 및 조립을 교란시키거나 항원 결합 및 효과기 기능을 변경하지 않는 부위에서 시스테인 치환을 통해 항체에 대한 보조제, 표지 또는 약물 모이어티의 부위-특이적 접합을 제공하는 시스테인-조작된 항체이다 (Junutula, 등, 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan 등 (2009) Blood 114(13):2721-2729; 및 이들 각각은 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는 하기 특허: US 7521541, US 7723485, US 2012/0121615, WO 2009/052249). "시스테인 조작된 항체" 또는 "시스테인 조작된 항체 변이체"는 항체의 하나 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된 항체이다. 시스테인-조작된 항체는 균일한 화학량론 (예를 들어, 단일 조작된 시스테인 부위를 갖는 항체에서 항체당 최대 2개의 8-Cys-2-아미노벤즈아제핀 모이어티)을 갖는 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물로서 8-Cys-2-아미노벤즈아제핀 보조제 모이어티에 접합될 수 있다.

- [0271] 일부 구현예에서, 표 3의 면역접합체를 제조하기 위해 사용된 시스테인-조작된 항체는 경쇄의 149-라이신 부위 (LC K149C)에 도입된 시스테인 잔기를 갖는다. 다른 구현예에서, 시스테인-조작된 항체는 중쇄의 118-알라닌 부위 (EU 넘버링) (HC A118C)에 도입된 시스테인 잔기를 갖는다. 이 부위는 대안적으로 순차적 넘버링으로는 121 또는 Kabat 넘버링으로는 114로 번호가 매겨진다. 다른 구현예에서, 시스테인-조작된 항체는 Kabat 넘버링에 따라 G64C 또는 R142C에서 경쇄에, 또는 Kabat 넘버링에 따라 D101C, V184C 또는 T205C에서 중쇄에 도입된 시스테인 잔기를 갖는다.
- [0272] 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀 보조제 화합물
- [0273] 본 발명의 면역접합체는 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 보조제 모이어티를 포함한다. 본원에 기재된 보조제 모이어티는 면역 반응을 유발하는 화합물 (즉, 면역자극제)이다. 일반적으로, 본원에 기재된 보조제 모이어티는 TLR 작용제이다. TLR은 척추동물에서 선천적 면역 반응의 시작을 담당하는 I형 막횡단 단백질이다. TLR은 박테리아, 바이러스 및 곰팡이의 다양한 병원체 관련 분자 패턴을 인식하고 침입 병원체에 대한 1차 방어선 역할을 한다. TLR은 세포 발현과 이들이 시작하는 신호 전달 경로의 차이로 인해 중복되지만 뚜렷히 구별되는 생물학적 반응을 이끌어낸다. 일단 결합되면 (예를 들어, 자연 자극 또는 합성 TLR 작용제에 의해), TLR은 어댑터 단백질 골수성 분화 1차 반응 유전자 88 (MyD88) 및 IL-1 수용체 관련 키나제 (IRAK)의 동원을 통해 핵 인자 κ B (NF- κ B)의 활성화로 이어지는 신호 전달 캐스케이드를 시작한다. IRAK의 인산화는 TNF-수용체 관련 인자 6 (TRAF6)의 동원으로 이어져 NF- κ B 억제제 I- κ B의 인산화를 초래한다. 그 결과, NF- κ B는 세포 핵으로 들어가 프로모터가 사이토카인과 같은 NF- κ B 결합 부위를 포함하는 유전자의 전사를 시작한다. TLR 신호 전달에 대한 추가 조절 모드에는 TNF 수용체 관련 인자 6 (TRAF6)의 어댑터 유도 인터페론 β (TRIF) 의존성 유도를 함유하는 TIR 도메인과 TRIF 및 TRAF3를 통한 MyD88 독립 경로의 활성화가 포함되어 인터페론 반응 인자 3 (IRF3)의 인산화를 유도한다. 유사하게, MyD88 의존성 경로는 또한 IRF5 및 IRF7을 포함한 여러 IRF 계열 구성원을 활성화하는 반면 TRIF 의존성 경로는 NF- κ B 경로도 활성화한다.
- [0274] 전형적으로, 본원에 기재된 보조제 모이어티는 TLR7 및/또는 TLR8 작용제이다. TLR7 및 TLR8은 모두 단핵구 및 수지상 세포에서 발현된다. 인간에서 TLR7은 형질세포양 수지상 세포 (pDC) 및 B 세포에서도 발현된다. TLR8은 골수 기원의 세포, 즉 단핵구, 과립구 및 골수 수지상 세포에서 주로 발현된다. TLR7 및 TLR8은 바이러스 침입에 대응하는 수단으로서, 세포 내 "외부" 단일 가닥 RNA의 존재를 감지할 수 있다. TLR8 발현 세포를 TLR8 작용제로 처리하면 높은 수준의 IL-12, IFN- γ , IL-1, TNF- α , IL-6 및 기타 염증성 사이토카인이 생성될 수 있다. 유사하게, TLR7 작용제로 pDC와 같은 TLR7 발현 세포를 자극하면 높은 수준의 IFN- α 및 기타 염증성 사이토카인이 생성될 수 있다. TLR7/TLR8 결합 및 결과적인 사이토카인 생성은 수지상 세포 및 기타 항원 제시 세포를 활성화하여 다양한 선천성 및 후천성 면역 반응 메커니즘을 구동하여 종양 파괴를 유발할 수 있다.
- [0275] 본 발명의 예시적인 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀 화합물 (CycBz)을 표 1a 및 1b에 나타낸다. 각 화합물은 합성되었고, 정제되었고, 질량 분광법으로 특성화되었으며 표시된 질량을 갖는 것으로 나타난다.
- [0276] 추가의 실험적 절차를 실시예에서 찾는다. 인간 TLR7 또는 인간 TLR8을 발현하는 HEK293 NF κ B 리포터 세포에 대한 활성을 실시예 202에 따라 측정하였다. 표 1a 및 1b의 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀 화합물은 암 및 다른 장애를 치료하기 유용한 치료적 활성을 예측할 수 있는, TLR8 작용제 선택성의 놀랍고도 예상치 못한 특성을 입증한다.

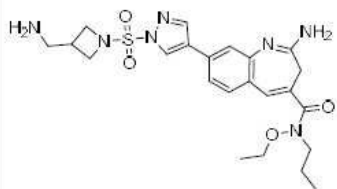
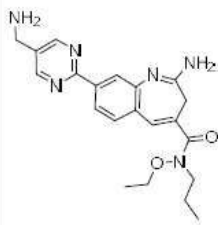
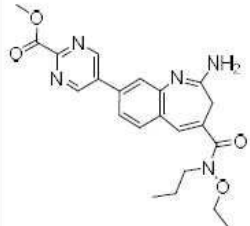
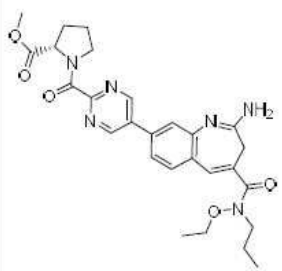
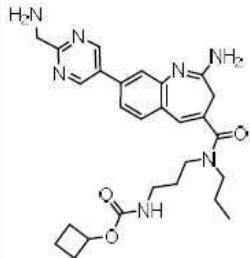
표 1a: Cyc가 헤테로사이클리디일 또는 헤테로아릴디일인 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 화합물 (CycBz)

Hx 번호	구조	MW	HEK293 hTLR7 EC50 (n M)	HEK293 hTLR8 EC50 (n M)
CycBz-1		390.44	2536	163
CycBz-2		365.4	2238	276
CycBz-3		449.6	562	43

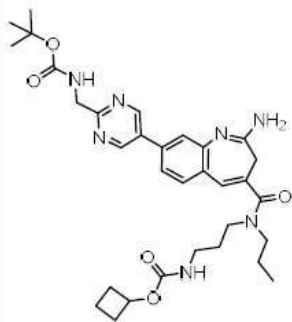
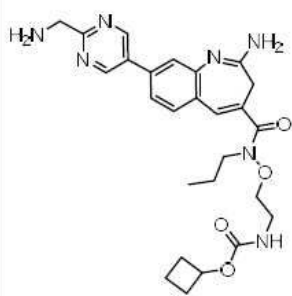
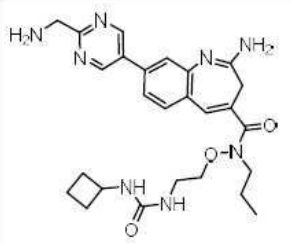
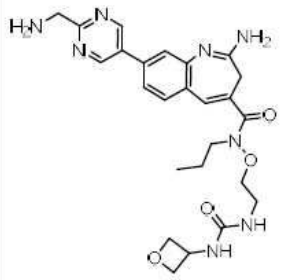
[0277]

CycBz-4		549.7	3259	350
CycBz-5		394.5	525	17
CycBz-6		423.5	2659	339
CycBz-7		512.6	3633	335
CycBz-8		601.7		

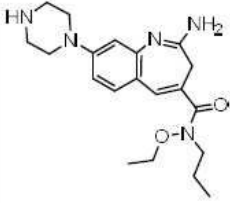
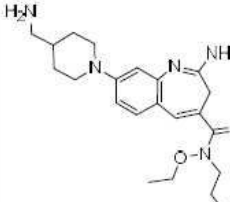
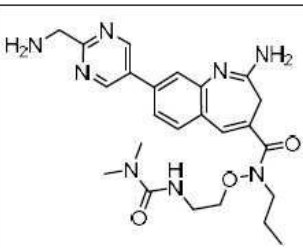
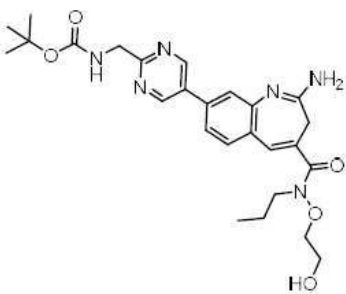
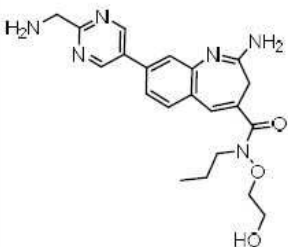
[0278]

CycBz-9		501.6	8630	397
CycBz-10		394.5	9000	814
CycBz-11		423.5	4070	161
CycBz-12		520.6	159	6
CycBz-13		505.6	242	274

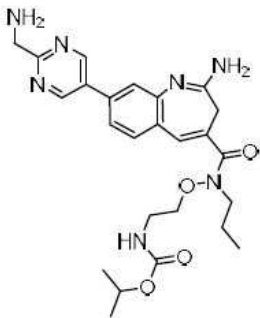
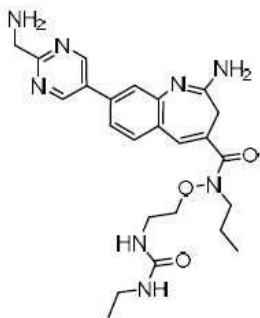
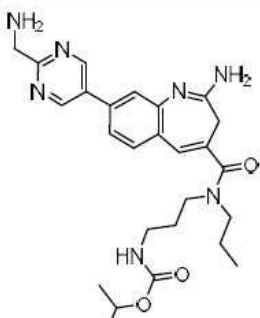
[0279]

CycBz-14		605.7		
CycBz-15		507.6	35	10
CycBz-16		506.6	4602	399
CycBz-17		508.6	9000	9000

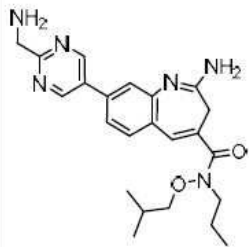
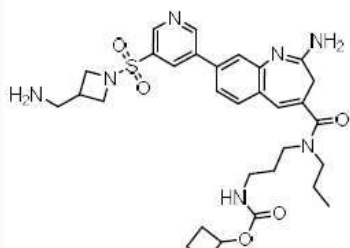
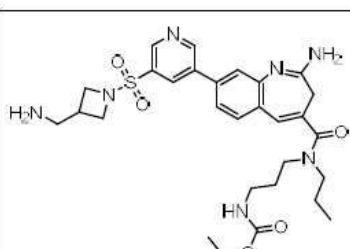
[0280]

CycBz-18		371.5	6310	281
CycBz-19		399.5		
CycBz-20		480.6	2943	3691
CycBz-21		510.6		
CycBz-22		410.5	3916	1147

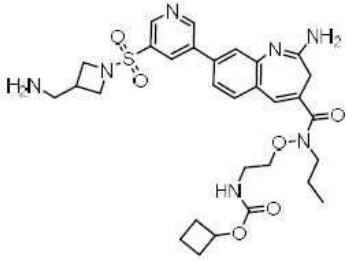
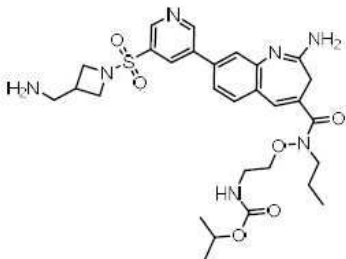
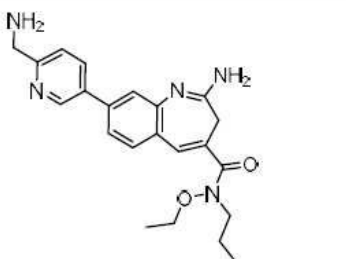
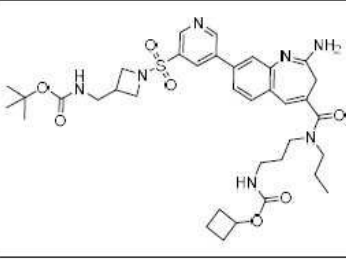
[0281]

CycBz-27		495.6	26	9
CycBz-28		480.6	3771	2929
CycBz-29		493.6	134	296

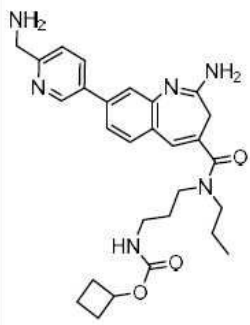
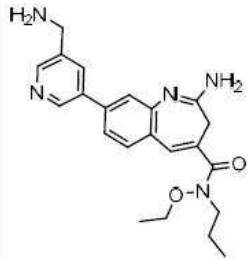
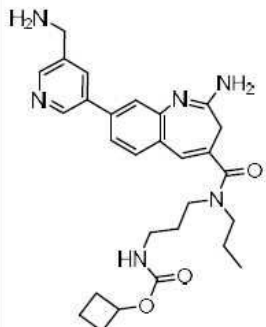
[0283]

CycBz-30		408.5	393	40
CycBz-31		422.5	763	358
CycBz-32		623.8	1280	1519
CycBz-33		611.8	7633	2876

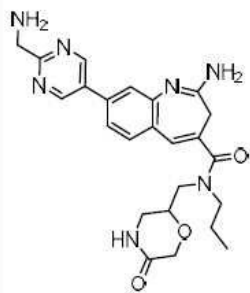
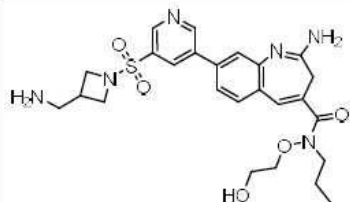
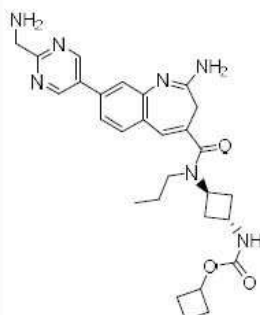
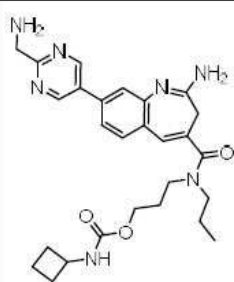
[0284]

CycBz-34		625.7	322	79
CycBz-35		613.7	684	174
CycBz-36		393.5	439	54
CycBz-37		723.9		

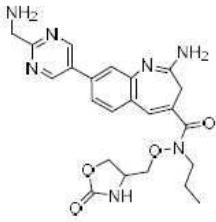
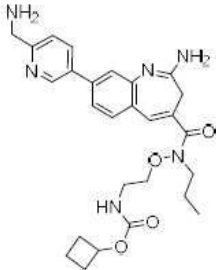
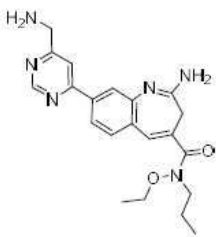
[0285]

CycBz-38		504.6	56	153
CycBz-39		393.5	1780	65
CycBz-40		504.6	357	755
CycBz-41		446.5	3926	128

[0286]

CycBz-42		463.5	9000	9000
CycBz-43		528.6	9000	6164
CycBz-44		517.6	9000	6346
CycBz-45		505.6	825	325

[0287]

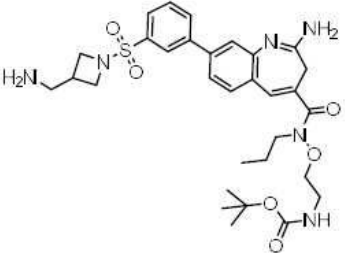
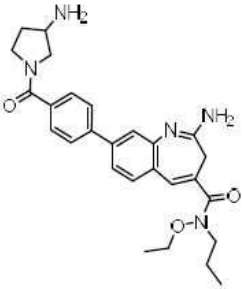
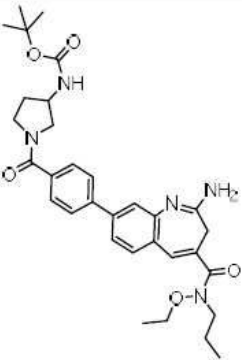
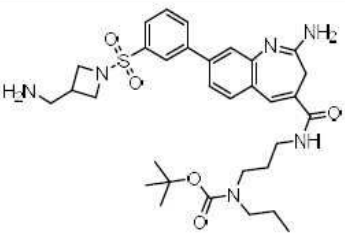
CycBz-46		465.5	9000	3578
CycBz-47		506.6	35	12
CycBz-48		394.5	9000	2164

[0288]

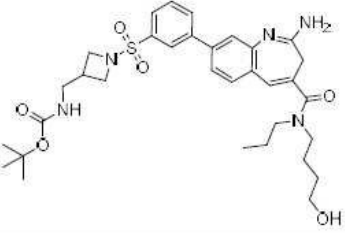
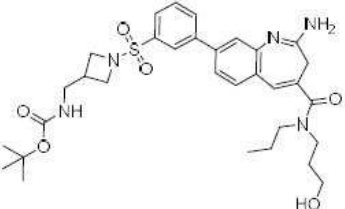
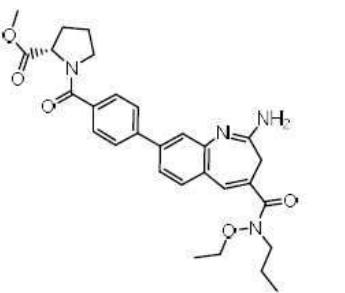
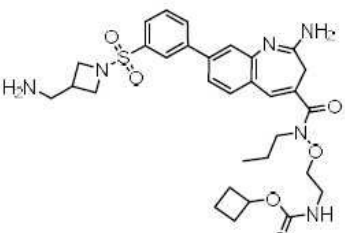
표 1b: Cyc가 페닐디일인 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 화합물 (CycBz)

CycBz 번호	구조	MW	HEK293 hTLR7 EC50 (n M)	HEK293 hTLR8 EC50 (nM)
CycBz-49		565.6	3932	461
CycBz-50		626.8		
CycBz-51		622.8	9000	4189
CycBz-52		421.5	5764	629

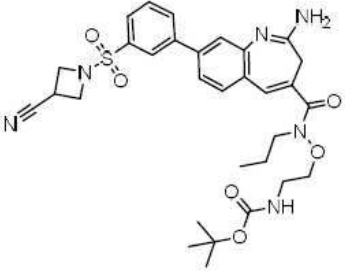
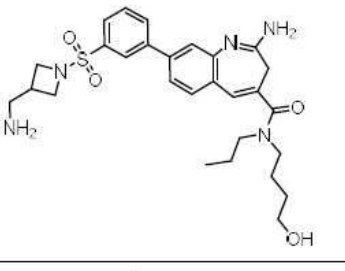
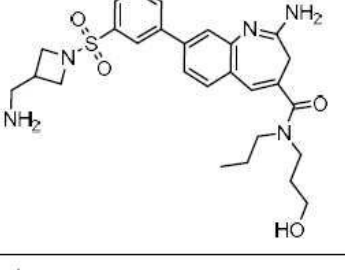
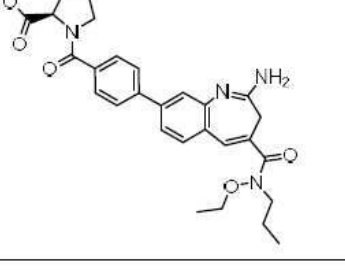
[0289]

CycBz-53		626.8		
CycBz-54		475.6	3089	860
CycBz-55		575.7	3682	377
CycBz-56		624.8		

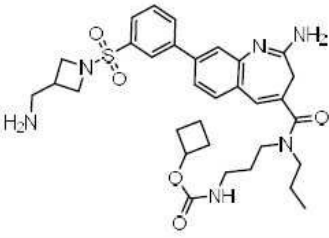
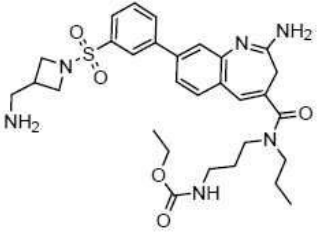
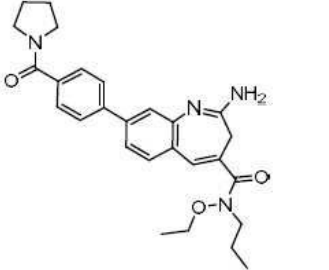
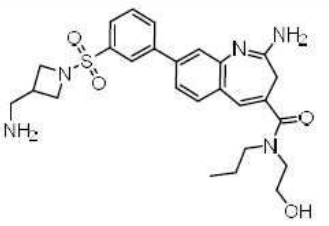
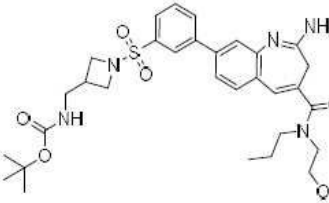
[0290]

CycBz-57		639.8	5140	1080
CycBz-58		625.8	7152	374
CycBz-59		518.6	47	6
CycBz-60		624.8	738	163

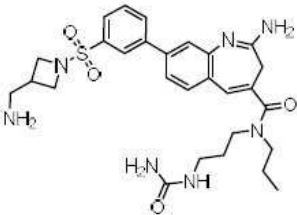
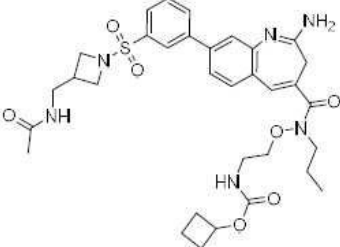
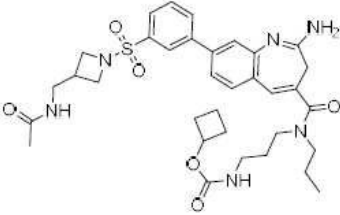
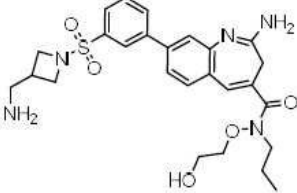
[0291]

CycBz-61		622.7		
CycBz-62		539.7	9000	4661
CycBz-63		525.7	9000	3606
CycBz-64		518.6	3429	97

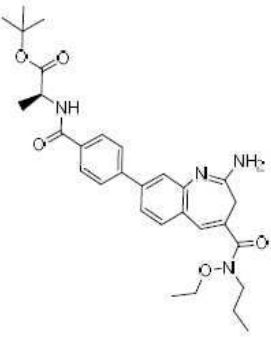
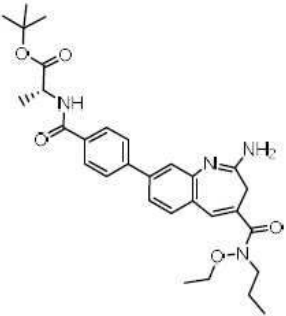
[0292]

CycBz-65		622.8	2311	1564
CycBz-66		596.7		
CycBz-67		460.6	3014	256
CycBz-68		511.6	9000	4909
CycBz-69		611.8	3525	423

[0293]

CycBz-70		567.7	9000	9000
CycBz-71		666.8		
CycBz-72		664.8		
CycBz-73		527.6	9000	822

[0294]

CycBz-74		534.7	1917	12
CycBz-75		534.7	4751	86

[0295]

[0296]

[0297]

8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물

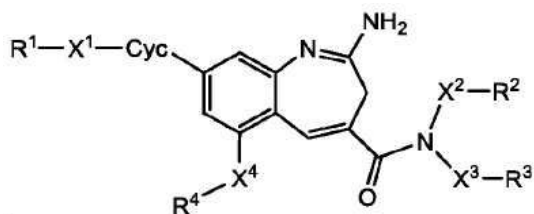
본 발명의 면역접합체는 항-PD-L1 항체와 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물, CycBzL의 접합에 의해 제조된다. 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물은 링커 단위에 공유적으로 부착된 8-Cyc-2-아미노벤즈아

제핀 (Cyc) 모이어티를 포함한다. 링커 단위는 면역접합체의 안정성, 투과성, 용해도 및 기타 약동학, 안전성 및 효능 특성에 영향을 미치는 작용기 및 하위단위를 포함한다. 링커 단위는 항체의 반응성 작용기와 반응하는, 즉 접합하는 반응성 작용기를 포함한다. 예를 들어, 항체의 라이신 측쇄 아미노와 같은 친핵성 기는 CycBz-링커 화합물의 친전자성 반응성 작용기와 반응하여 면역접합체를 형성한다. 또한, 예를 들어, 항체의 시스테인 티올은 Hx-링커 화합물의 말레이미드 또는 브로모아세트아미드 기와 반응하여 면역접합체를 형성한다.

[0298] CycBz-링커 화합물에 적합한 친전자성 반응성 작용기는 N-하이드록시석신이미드 (NHS) 에스테르 및 N-하이드록시 시설포석신이미드 (설포-NHS) 에스테르 (아민 반응성); 카르보디이미드 (아민 및 카르복실 반응성); 하이드록시 메틸 포스핀 (아민 반응성); 말레이미드 (티올 반응성); N-요오도아세트아미드와 같은 할로겐화 아세트아미드 (티올 반응성); 아릴 아지드 (1차 아민 반응성); 플루오르화 아릴 아지드 (탄소-수소 (C-H) 삽입을 통한 반응성); 펜타플루오로페닐 (PFP) 에스테르 (아민 반응성); 테트라플루오로페닐 (TFP) 에스테르 (아민 반응성); 이미도에스테르 (아민 반응성); 이소시아네이트 (하이드록실 반응성); 비닐 설포 (티올, 아민 및 하이드록실 반응성); 피리딜 이황화물 (티올 반응성); 및 벤조페논 유도체 (C-H 결합 삽입을 통한 반응성)를 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다. 추가 시약은 Hermanson, *Bioconjugate Techniques* 2nd Edition, Academic Press, 2008 에 기술된 것들을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

[0299] 본 발명은 면역접합체의 설계, 제조 및 사용에 대한 한계 및 어려움에 대한 해결책을 제공한다. 일부 링커는 혈류에서 불안정하여 표적 세포에서 내재화되기 전에 허용할 수 없는 양의 보조제/약물을 방출할 수 있다 (Khot, A. 등 (2015) *Bioanalysis* 7(13):1633-1648). 다른 링커는 혈류에서 안정성을 제공할 수 있지만 세포내 방출 효과에서는 부정적인 영향을 받을 수 있다. 원하는 세포내 방출을 제공하는 링커는 일반적으로 혈류에서 불량한 안정성을 갖는다. 달리 말하면, 혈류 안정성과 세포내 방출은 일반적으로 반비례한다. 또한, 표준 접합 과정에서 항체에 부하된 보조제/약물 모이어티의 양, 즉 약물 부하, 접합 반응에서 형성되는 응집체의 양, 및 얻을 수 있는 최종 정제된 접합체의 수율은 상호 관련된다. 예를 들어, 응집체 형성은 일반적으로 항체에 접합된 보조제/약물 모이어티 및 이의 유도체의 당량 수와 양의 상관관계가 있다. 높은 약물 부하 하에서, 형성된 응집체는 치료 용도를 위해 제거되어야 한다. 결과적으로, 약물 부하 매개 응집체 형성은 면역접합체 수율을 감소시키고 공정 규모 확대를 어렵게 만들 수 있다.

[0300] 예시적인 구현에는 화학식 II의 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물을 포함한다:



[0301]

[0302] 식 중 Cyc는 페닐디일, 헤테로사이클릴디일 및 헤테로아릴디일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0303] R¹, R², R³, 및 R⁴는 H, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₂ 카보사이클릴, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₉ 헤테로 사이클릴, 및 C₁-C₂₀ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 하기로부터 선택된 하나 이상의 군으로부터 독립적으로 및 선택적으로 치환되고

[0304] -(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)-* ;

[0305] -(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)₂;

[0306] -(C₁-C₁₂ 알킬디일)-OR⁵;

[0307] -(C₃-C₁₂ 카보사이클릴);

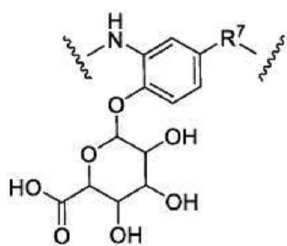
[0308] -(C₃-C₁₂ 카보사이클릴)-* ;

- [0309] $-(C_3-C_{12} \text{ 카보사이클릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-NR^5-^*$;
- [0310] $-(C_3-C_{12} \text{ 카보사이클릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
- [0311] $-(C_3-C_{12} \text{ 카보사이클릴})-NR^5-C(=NR^5)NR^5-^*$;
- [0312] $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴})$;
- [0313] $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-^*$;
- [0314] $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-N(R^5)-^*$;
- [0315] $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-^*$;
- [0316] $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-^*$;
- [0317] $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
- [0318] $-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-NR^5-C(=NR^{5a})N(R^5)-^*$;
- [0319] $-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴})$;
- [0320] $-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴})-^*$;
- [0321] $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-NR^5-^*$;
- [0322] $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
- [0323] $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-^*$;
- [0324] $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-NR^5-C(=NR^{5a})NR^5-^*$;
- [0325] $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-NR^5-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-^*$;
- [0326] $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-^*$;
- [0327] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})$;
- [0328] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴디일})-^*$;
- [0329] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-^*$;
- [0330] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
- [0331] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-NR^5-C(=NR^{5a})N(R^5)-^*$;
- [0332] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-N(R^5)C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-^*$;
- [0333] $-C(=O)-^*$;
- [0334] $-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-^*$;

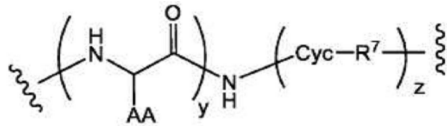
- [0335] $-C(=O)-(C_2-C_{20}$ 헤테로사이클릴디일)-*;
- [0336] $-C(=O)N(R^5)_2$;
- [0337] $-C(=O)N(R^5)-*$;
- [0338] $-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- $N(R^5)C(=O)R^5$;
- [0339] $-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- $N(R^5)C(=O)N(R^5)_2$;
- [0340] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- $N(R^5)CO_2R^5$;
- [0341] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- $N(R^5)C(=NR^{5a})N(R^5)_2$;
- [0342] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- $NR^5C(=NR^{5a})R^5$;
- [0343] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_8$ 알킬디일)- $NR^5(C_2-C_5$ 헤테로아릴);
- [0344] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}$ 헤테로아릴디일)- $N(R^5)-*$;
- [0345] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}$ 헤테로아릴디일)-*;
- [0346] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}$ 헤테로아릴디일)- $(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- $N(R^5)_2$;
- [0347] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20}$ 헤테로아릴디일)- $(C_2-C_{20}$ 헤테로사이클릴디일)- $C(=O)NR^5-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- NR^5-* ;
- [0348] $-N(R^5)_2$;
- [0349] $-N(R^5)-*$;
- [0350] $-N(R^5)C(=O)R^5$;
- [0351] $-N(R^5)C(=O)-*$;
- [0352] $-N(R^5)C(=O)N(R^5)_2$;
- [0353] $-N(R^5)C(=O)N(R^5)-*$;
- [0354] $-N(R^5)CO_2R^5$;
- [0355] $-NR^5C(=NR^{5a})N(R^5)_2$;
- [0356] $-NR^5C(=NR^{5a})N(R^5)-*$;
- [0357] $-NR^5C(=NR^{5a})R^5$;
- [0358] $-N(R^5)C(=O)-(C_1-C_{12}$ 알킬디일)- $N(R^5)-*$;
- [0359] $-N(R^5)-(C_2-C_5$ 헤테로아릴);
- [0360] $-N(R^5)-S(=O)_2-(C_1-C_{12}$ 알킬);

- [0361] $-O-(C_1-C_{12} \text{ 알킬})$;
- [0362] $-O-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
- [0363] $-O-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
- [0364] $-O-C(=O)N(R^5)_2$;
- [0365] $-O-C(=O)N(R^5)-*$;
- [0366] $-S(=O)_2-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-*$;
- [0367] $-S(=O)_2-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
- [0368] $-S(=O)_2-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-NR^5-*$; 및
- [0369] $-S(=O)_2-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-OH$;
- [0370] 또는 R^2 및 R^3 은 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;
- [0371] X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 는 결합, $C(=O)$, $C(=O)N(R^5)$, O , $N(R^5)$, S , $S(O)_2$, 및 $S(O)_2N(R^5)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0372] R^5 는 독립적으로 H , C_6-C_{20} 아릴, C_3-C_{12} 카보사이클릴, C_6-C_{20} 아릴디일, C_1-C_{12} 알킬, 및 C_1-C_{12} 알킬디일로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^5 기는 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;
- [0373] R^{5a} 는 C_6-C_{20} 아릴 및 C_1-C_{20} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0374] 여기서 별표 *는 L의 부착 부위를 나타내고, 그리고 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 하나는 L에 부착되고;
- [0375] L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 링커이고:
- [0376] $Q-C(=O)-PEG-$;
- [0377] $Q-C(=O)-PEG-C(=O)N(R^6)(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})C(=O)-Gluc-$;
- [0378] $Q-C(=O)-PEG-O-$;
- [0379] $Q-C(=O)-PEG-O-C(=O)-$;
- [0380] $Q-C(=O)-PEG-C(=O)-$;
- [0381] $Q-C(=O)-PEG-C(=O)-PEP-$;
- [0382] $Q-C(=O)-PEG-N(R^6)-$;
- [0383] $Q-C(=O)-PEG-N(R^6)-C(=O)-$;
- [0384] $Q-C(=O)-PEG-N(R^6)-PEG-C(=O)-PEP-$;
- [0385] $Q-C(=O)-PEG-N^+(R^6)_2-PEG-C(=O)-PEP-$;
- [0386] $Q-C(=O)-PEG-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-$;

- [0387] $Q-C(=O)-PEG-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})N(R^6)C(=O)-(C_2-C_5 \text{ 모노헤테로사이클릴디일})-$;
- [0388] $Q-C(=O)-PEG-SS-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-OC(=O)-$;
- [0389] $Q-C(=O)-PEG-SS-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-C(=O)-$;
- [0390] $Q-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-C(=O)-PEP-$;
- [0391] $Q-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-$;
- [0392] $Q-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-C(=O)-$;
- [0393] $Q-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^6)C(=O)-(C_2-C_5 \text{ 모노헤테로사이클릴디일})-$;
- [0394] $Q-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-$;
- [0395] $Q-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-C(=O)N(R^6)(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})C(=O)-Gluc-$;
- [0396] $Q-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-O-$;
- [0397] $Q-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-O-C(=O)-$;
- [0398] $Q-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-C(=O)-$;
- [0399] $Q-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-N(R^5)-$;
- [0400] $Q-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-N(R^5)-C(=O)-$;
- [0401] $Q-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-C(=O)-PEP-$;
- [0402] $Q-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-SS-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-OC(=O)-$;
- [0403] $Q-(CH_2)_m-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-$;
- [0404] $Q-(CH_2)_m-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})N(R^6)C(=O)-$; 및
- [0405] $Q-(CH_2)_m-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})N(R^6)C(=O)-(C_2-C_5 \text{ 모노헤테로사이클릴디일})-$;
- [0406] R^6 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0407] PEG는 화학식: $-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-$ 을 가지며; m은 1 내지 5의 정수이고, n은 2 내지 50의 정수이고;



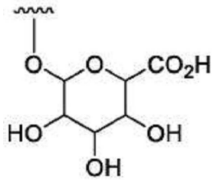
- [0408] Gluc는 화학식 $HO-C(=O)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2OH$ 을 가지며;



[0409] PEP는 화학식 을 가지며

[0410] 여기서 AA는 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄, 또는 AA 중 하나 이상으로부터 독립적으로 선택되고, 인접한 질소 원자는 5-원 고리 프롤린 아미노산을 형성하고, 물결선은 부착점을 나타내고;

[0411] Cyc는 C₆-C₂₀ 아릴디일 및 C₁-C₂₀ 헤테로아릴디일로부터 선택되고, 이는 F, Cl, NO₂, -OH, -OCH₃, 및 하기 구조



를 갖는 글루쿠론산으로부터 선택된 하나 이상의 군으로부터 선택적으로 치환되고:

[0412] R⁷는 -CH(R⁸)O-, -CH₂-, -CH₂N(R⁸)-, 및 -CH(R⁸)O-C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R⁸는 H, C₁-C₆ 알킬, C(=O)-C₁-C₆ 알킬, 및 -C(=O)N(R⁹)₂로부터 선택되고, 여기서 R⁹는 H, C₁-C₁₂ 알킬, 및 -(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_m-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 m은 1 내지 5의 정수이고, n은 2 내지 50의 정수이고, 또는 2개의 R⁹ 기는 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

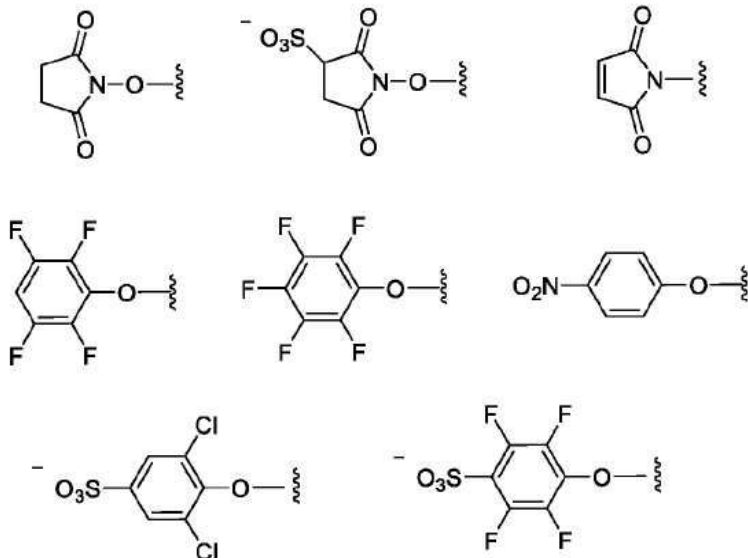
[0413] y는 2 내지 12의 정수이고;

[0414] z는 0 또는 1이고;

[0415] Q는 N-하이드록시석신이미딜, N-하이드록시셀포석신이미딜, 말레이미드, 및 페녹시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이는 F, Cl, NO₂, 및 SO₃⁻로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환되고;

[0416] 알킬, 알킬디일, 알케닐, 알케닐디일, 알키닐, 알키닐디일, 아릴, 아릴디일 카보사이클릴, 카보사이클릴디일, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴디일, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴디일은 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, -C≡CH, -C≡CCH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NHC(=NH)H, -NHC(=NH)CH₃, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(=O)NH₂, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -O(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_mCO₂H, -O(CH₂CH₂O)_nH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, 및 -S(O)₃H로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 독립적이고 선택적으로 치환된다.

[0417] 화학식 II의 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물의 예시적인 구현에는 Q는 하기로부터 선택된 것을 포함한다:



[0418]

[0419]

화학식 II의 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물의 예시적인 구현에는 Q는 하나 이상의 F로 치환된 페녹시인 것을 포함한다.

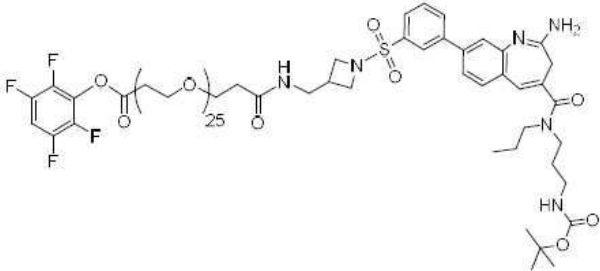
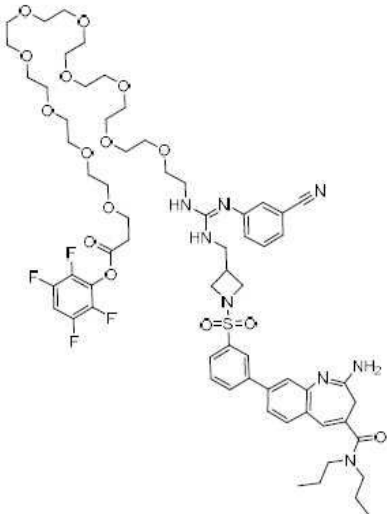
[0420]

화학식 II의 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물의 예시적인 구현에는 Q는 2,3,5,6-테트라플루오로페녹시인 것을 포함한다.

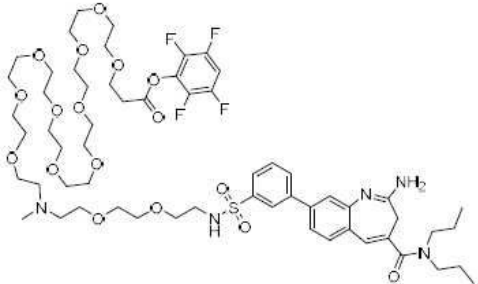
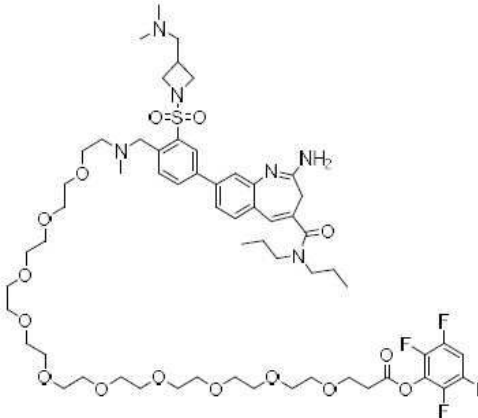
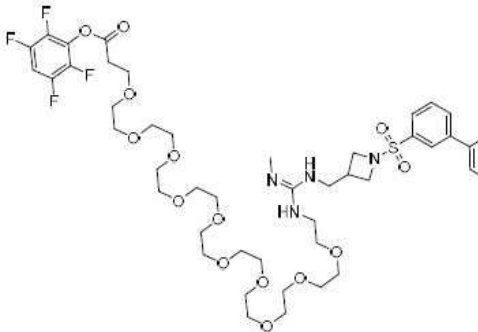
[0421]

8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 (CycBzL) 화합물의 예시적인 구현에는 표 2a 및 2b로부터 선택된다. 각 화합물은 합성되었고, 정제되었고, 질량 분광법으로 특성화되었으며 표시된 질량을 갖는 것으로 나타난다. 추가의 실험적 절차를 실시예에서 찾는다. 표 2a 및 2b의 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀-링커 화합물은 암 및 다른 장애를 치료하기 위한 유용한 치료 활성을 예측할 수 있는 TLR8 작용제 선택성의 놀랍고 예상치 못한 특성을 입증한다. 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀-링커 중간체, 표 2의 화학식 II 화합물은 실시예 201의 방법에 의해 항체와의 접합에 사용되어 표 3a 및 3b의 면역접합체를 형성한다.

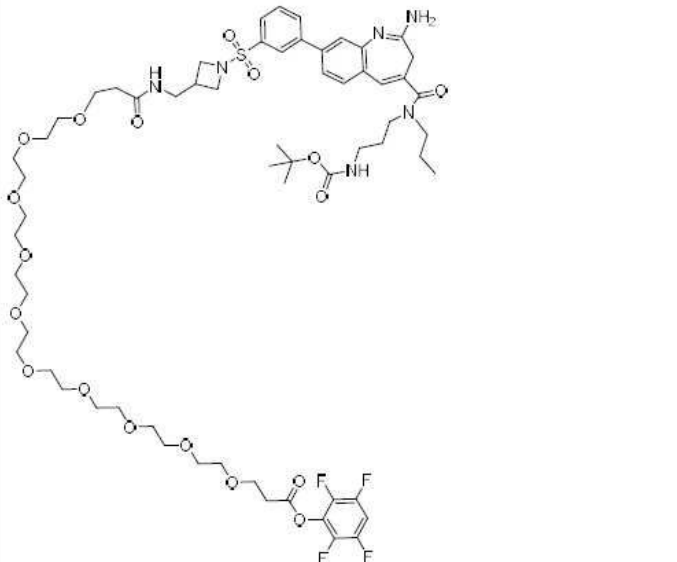
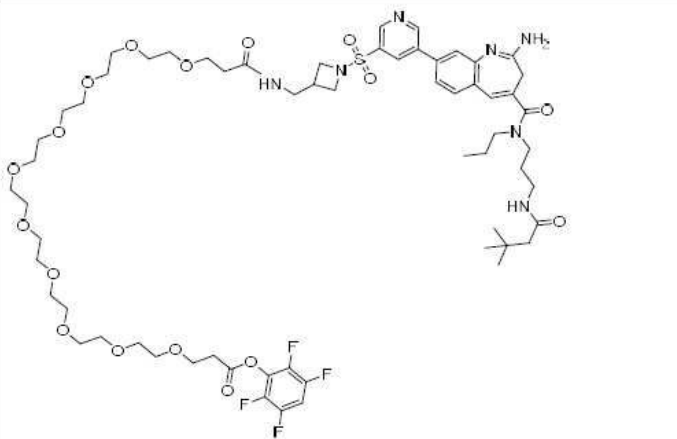
표 2a 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀-링커 중간체, 화학식 II 화합물 (CycBzL)

BzL 번호	구조	MW
CycBzL-1		1974.2
CycBzL-2		1313.5

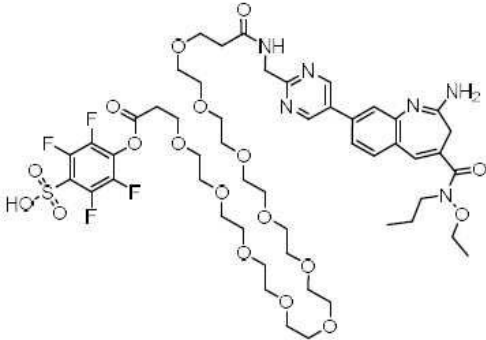
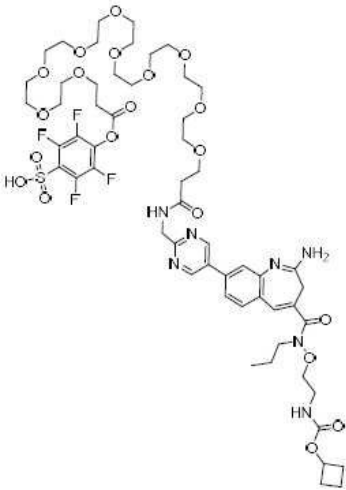
[0422]

CycBzL-3		1246.4
CycBzL-4		1241.4
CycBzL-5		1226.4

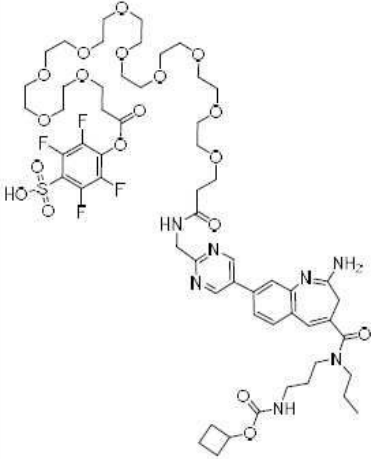
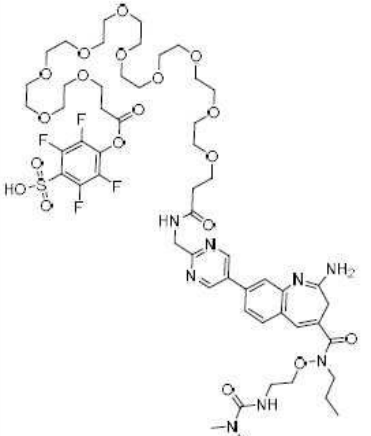
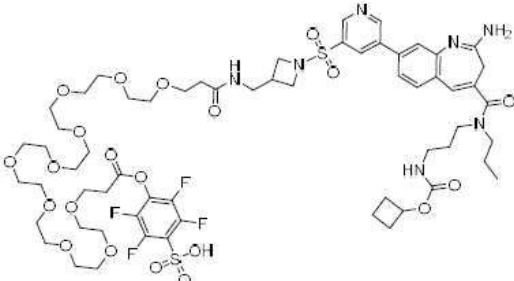
[0423]

CycBzL-6	 The chemical structure of CycBzL-6 features a central 4-aminoquinoline ring. At the 2-position, there is a carbonyl group linked to a side chain containing a tertiary amine, a tert-butyl amide, and a long polyether chain. At the 6-position, there is a sulfonamide group linked to a benzene ring. The polyether chain is terminated by a 2,4,6-trifluorophenyl ester group.	1313.5
CycBzL-7	 The chemical structure of CycBzL-7 is similar to CycBzL-6 but with a different side chain at the 2-position of the quinoline ring. It features a carbonyl group linked to a side chain containing a secondary amine, a tert-butyl amide, and a long polyether chain. The polyether chain is terminated by a 2,4,6-trifluorophenyl ester group. The quinoline ring has an amino group at the 4-position and a pyridine ring at the 6-position.	1312.5

[0424]

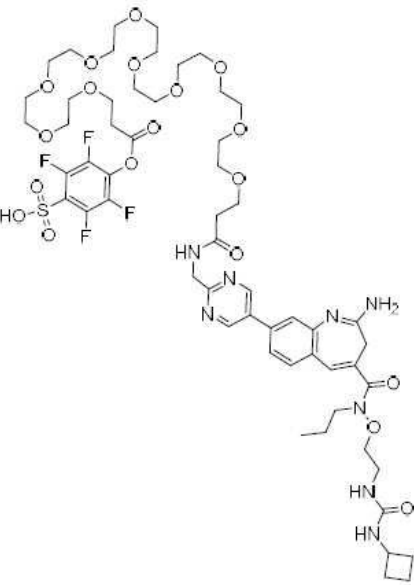
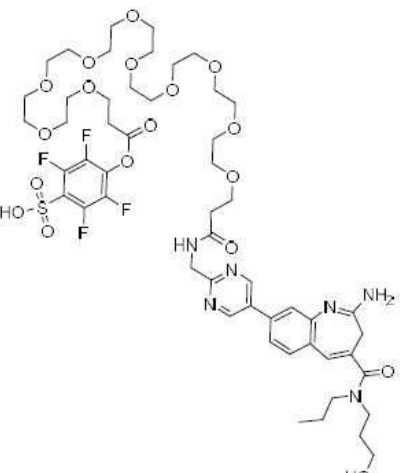
CycBzL-11	 The chemical structure of CycBzL-11 features a central quinoline ring system. At the 2-position of the quinoline, there is a pyrimidine ring connected via its 4-position. This pyrimidine ring is further substituted with a long, branched polyether chain. The other end of this chain is connected to a 2,4,6-trifluorophenyl group, which also bears a sulfonic acid group (-SO₃H). The quinoline ring is substituted at the 3-position with an amino group (-NH₂) and at the 4-position with a carbonyl group linked to a diethylamino group (-N(Et)₂).	1163.2
CycBzL-12	 The chemical structure of CycBzL-12 is similar to CycBzL-11, featuring a central quinoline ring system with a pyrimidine ring at the 2-position and a long polyether chain. However, the polyether chain in CycBzL-12 is more complex, branching into two paths. One path leads to a 2,4,6-trifluorophenyl group with a sulfonic acid group, while the other path leads to a different functional group, possibly a cyclic ether or a different type of amide, at the end of the chain. The quinoline ring remains substituted with an amino group at the 3-position and a carbonyl-linked diethylamino group at the 4-position.	1276.3

[0426]

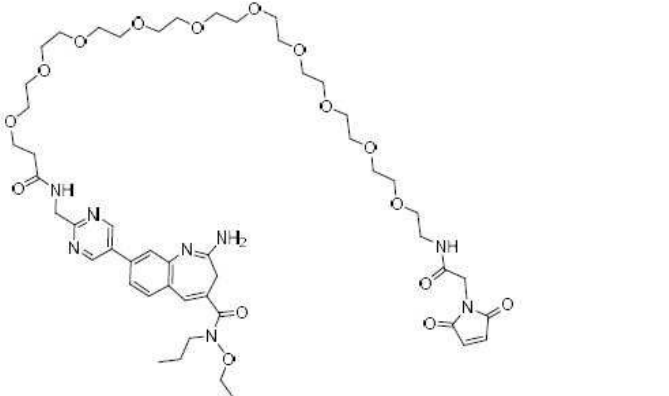
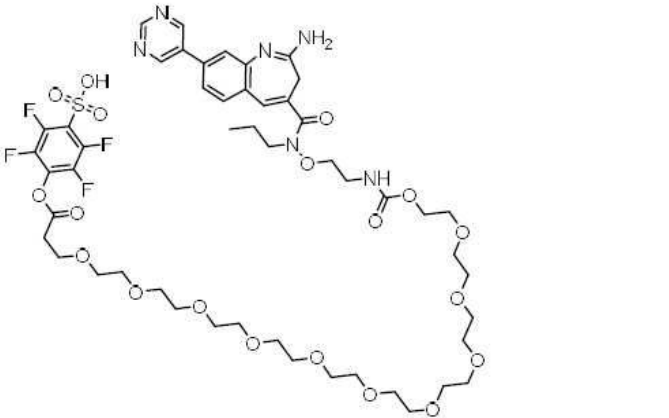
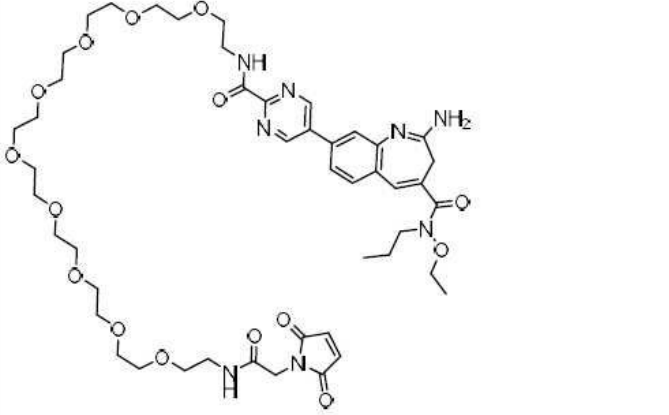
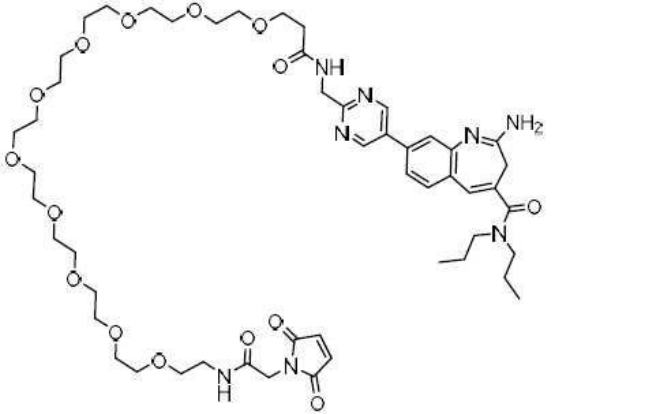
CycBzL-13	 The chemical structure of CycBzL-13 features a central quinoline core. At position 2, there is a pyridine ring substituted with a long, branched polyether chain (a 1,3-bis(2-methoxyethoxy)propan-2-yl group) and a trifluoromethylsulfonate group (-SO₃CF₃). At position 4, there is an amino group (-NH₂). At position 6, there is a carbonyl group linked to a side chain containing a tertiary amine and a cyclobutylmethylcarbamate group.	1274.3
CycBzL-14	 The chemical structure of CycBzL-14 is identical to CycBzL-13, featuring a central quinoline core with a pyridine ring substituted with a long, branched polyether chain and a trifluoromethylsulfonate group, an amino group at position 4, and a carbonyl-linked side chain with a tertiary amine and a cyclobutylmethylcarbamate group.	1249.3
CycBzL-15	 The chemical structure of CycBzL-15 features a central quinoline core. At position 2, there is a pyridine ring substituted with a long, branched polyether chain and a trifluoromethylsulfonate group (-SO₃CF₃). At position 4, there is an amino group (-NH₂). At position 6, there is a carbonyl group linked to a side chain containing a tertiary amine and a cyclobutylmethylcarbamate group.	1392.5

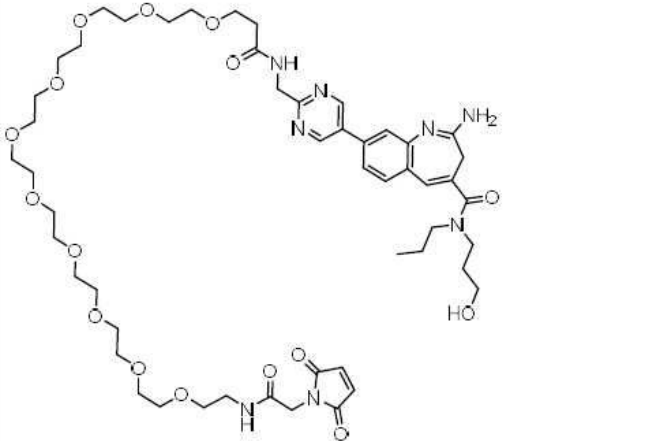
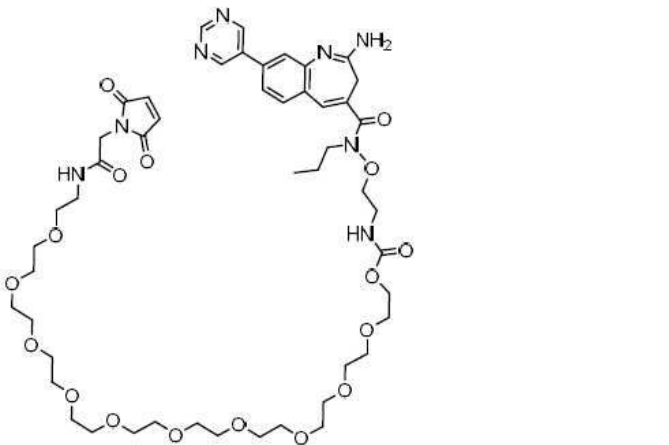
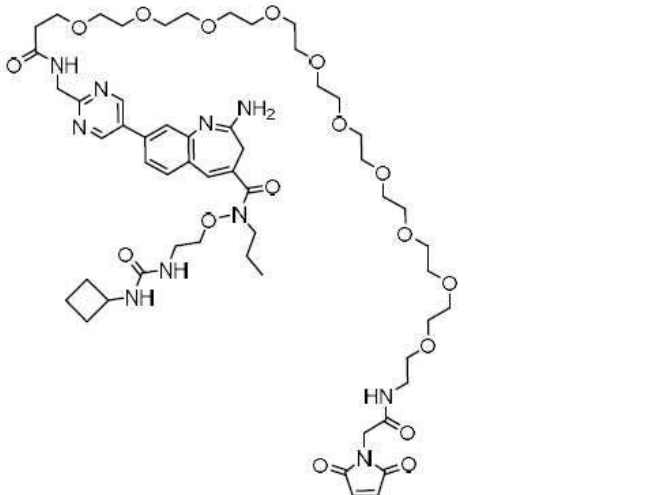
[0427]

표 2b 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀-링커 중간체, 화학식 II 화합물 (CycBzL)

BzL 번호	구조	MW
CycBzL-16		1275.3
CycBzL-17		1177.2

[0428]

CycBzL-18		1043.2
CycBzL-19		1165.2
CycBzL-20		985.1
CycBzL-21		1041.2

CycBzL-22		1057.2
CycBzL-23		1045.2
CycBzL-24		1155.3

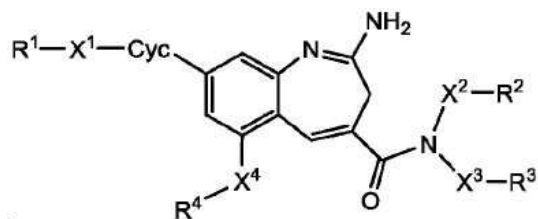
PD-L1 면역접합체

면역-자극 항체 접합체, 즉 면역접합체는 TLR7/8 작용제를 종양으로 유도하여 종양-침윤 골수 세포를 활성화시키고 광범위한 선천적 및 적응성 항종양 면역 반응을 개시한다 (Ackerman, 등, (2021) *Nature Cancer* 2:18-33.

PD-L1은 항종양 T 세포 반응을 조절하는 면역 체크포인트, 막관통 단백질이고 종양 세포 뿐만 아니라 많은 종양 유형에 걸쳐 종양-침윤 면역 세포에서 발현된다. 면역-자극 항체 접합체 (ISAC)는 면역 자극제에 접합된 종양-표적 항체로 이루어지며 전신 투여 이후 종양 세포에 대한 선천적 및 적응 면역 시스템을 활성화하도록 설계된다. PD-L1-표적 TLR7/8 면역접합체는 전임상 종양 모델에서 항-PD-L1 치료에 비해 개선된 항종양 반응을 유도하는 강력한 골수 세포 활성화를 유발한다.

- [0436] 항-PD-L1 항체의 패널을 파지 디스플레이 스크린을 통해서 확인한 후 PD-L1 결합 친화도 및 특이성, PD-L1/PD-1 차단, 골수 세포에 의한 항체-의존성 세포 식균작용 (ADCP), 및 항종양 효능에 대하여 테스트하였다. 항-PD-L1 항체는 골수 이펙터 세포 및 중간 내지 강한 시험관내 PD-L1/PD-1 차단에 의한 강력한 ADCP를 유도하였다. 선택된 항체는 생체내 동계 MC38-hPD-L1 종양의 성장을 억제시켜, 효율적인 면역 체크포인트 차단을 확인하였다.
- [0437] 특정 항체를 링커에 의해 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 (CycBz) TLR7/8 작용제에 접합시켰고, 생성된 PD-L1 면역접합체를 시험관내 골수 세포 활성화 그리고 동계 및 이종이식 종양에 대한 생체내 효능 (실시에 203)에 대하여 평가하였다. 특정 PD-L1 면역접합체는 IL-12p70, IFN α , 및 TNF α 와 같은 사이토카인의 분비 증가로 측정된 경우에, PD-L1-발현 종양 세포와 공동-배양된 때 골수 세포의 강력한, 표적-의존성 활성화를 유도하였다. 골수 활성화는 인간 종양에서 관찰된 PD-L1 발현의 범위 내에 있는 다양한 수준의 내인성 PD-L1 발현을 갖는 종양 세포와의 공동-배양 이후 관찰되었다. 전신적으로 투여된 대리 PD-L1 면역접합체는 마우스에서 내약성이 우수하였고 항-PD-L1 항체보다 개선된 항종양 효능을 나타냈으며, 동계 (예를 들면 MB49, MC38-hPD-L1) 뿐만 아니라 이종이식 (예를 들면 HCC1954-hPD-L1) 종양 모델에서 흔히 관찰된 상당한 종양 성장 지연 또는 완전 반응을 나타냈다. 이들 데이터는 세 가지 작용 메커니즘: TLR-매개 골수 세포 활성화, 면역 체크포인트 억제를 통한 T 세포 활성화 뿐만 아니라 ADCP를 단일 분자로 조합하여 PD-L1/PD-1 억제제의 효능을 개선할 수 있는 다기능적 치료제로서의 PD-L1-표적 면역접합체의 잠재력을 입증한다.
- [0438] 도 9a는 동계 MB49 종양 모델에서 표 3b의 면역접합체 PD-L1 IC-51 대 비접합 항-PD-L1 항체의 효능을 비교한 치료 후 시간 경과에 따른 종양 부피의 생체내 연구의 그래프를 보여준다. 큰 (~200mm³) 동계 MB49 종양이 있는 마우스를 CycBzL-24 (표 2b)를 포함하는, 표 3b의 면역접합체 IC-51, CycBzL-24를 포함하는 래트 IgG2b 아이소폼 대조군 면역접합체, 비접합 항-PD-L1, 및 비접합 IgG2b 아이소타입 항체로 10mg/kg 복강내 (IP), Q3Dx4 (그룹당 n=6)로 치료하였다. 항-mPD-L1 면역접합체 IC-51로의 치료는 비접합 항-PD-L1에 비해 향상된 항종양 효능 및 6마리 동물 모두에서 완전 반응 (CR)을 초래하였다.
- [0439] 도 9b는 재도전 연구에서 면역학적 기억을 평가하는, MB49 종양 세포의 이식 후 시간 경과에 따른 종양 부피의 생체내 연구의 그래프를 보여준다. 도 9a의 연구에서 표 3b의 면역접합체 PD-L1 IC-51 치료 이후 MB49 종양의 완전한 퇴행을 경험한 6마리의 모든 마우스는 종양 청소 후 약 1 개월 (최종 용량 후 약 7 주)에 MB49 종양 세포로 재도전되었다. 이전에 완치된 마우스 중 어느 것도 종양이 발생하지 않은 반면, 모든 나이브 마우스 (n=5)는 항-PD-L1 면역접합체 IC-51로 치료 이후 면역학적 기억의 발생을 암시하였다.
- [0440] 도 10a는 CycBzL-24 (표 2b)를 포함하는, 표 3b의 면역접합체 IC-51, CycBzL-24를 포함하는 래트 IgG2b 아이소타입 대조군 면역접합체, 비접합 항-PD-L1, 및 비접합 IgG2b 아이소타입 항체로 모체 동계 MB49 종양을 5mg/kg IP, Q3Dx4로 치료한 후 시간 경과에 따른 종양 부피의 그래프를 보여준다.
- [0441] 도 10b는 CycBzL-24 (표 2b)를 포함하는, 표 3b의 면역접합체 IC-51, CycBzL-24를 포함하는 래트 IgG2b 아이소타입 대조군 면역접합체, 비접합 항-PD-L1, 및 비접합 IgG2b 아이소타입 항체로 종양 세포에서 PD-L1 발현이 결여된 PD-L1 녹아웃 (PD-L1 KO) 동계 MB49 종양을 5mg/kg IP, Q3Dx4로 치료한 후 시간 경과에 따른 종양 부피의 그래프를 보여준다.
- [0442] PD-L1 IC-51로 치료는 종양 세포에서 PD-L1 발현의 부재 하에서조차 개선된 항종양 효능을 초래하여, 본 발명의 면역접합체가 면역 세포에서 PD-L1을 통해서 항종양 반응을 유도할 수 있음을 입증한다.
- [0443] 면역접합체의 예시적인 구현에는 링커에 의해 하나 이상의 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 (CycBz) 모이티에 공유 부착되고 하기 화학식 I 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는 항-PD-L1 항체를 포함한다:
- [0444]
$$\text{Ab}-[\text{L}-\text{CycBz}]_p \quad \text{I}$$
- [0445] 식 중:
- [0446] Ab는 PD-L1을 결합시키는 항원 결합 도메인을 갖는 항체 작제물이고;
- [0447] p는 1 내지 8의 정수이고;

[0448] CycBz는 하기 화학식을 갖는 8-Cyc-2-아미노벤즈아제핀 모이어티이고:



[0449]

[0450] Cyc는 페닐디일, 헤테로사이클릴디일 및 헤테로아릴디일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0451] R¹, R², R³, 및 R⁴는 H, C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₂ 카보사이클릴, C₆-C₂₀ 아릴, C₂-C₉ 헤테로 사이클릴, 및 C₁-C₂₀ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 카 보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 하기로부터 선택된 하나 이상의 군으로부터 독립적으로 및 선택적으로 치환되고

[0452] -(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)-*;

[0453] -(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)₂;

[0454] -(C₁-C₁₂ 알킬디일)-OR⁵;

[0455] -(C₃-C₁₂ 카보사이클릴);

[0456] -(C₃-C₁₂ 카보사이클릴)-*;

[0457] -(C₃-C₁₂ 카보사이클릴)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-NR⁵-*

[0458] -(C₃-C₁₂ 카보사이클릴)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)₂;

[0459] -(C₃-C₁₂ 카보사이클릴)-NR⁵-C(=NR⁵)NR⁵-*

[0460] -(C₆-C₂₀ 아릴);

[0461] -(C₆-C₂₀ 아릴)-*;

[0462] -(C₆-C₂₀ 아릴디일)-N(R⁵)-*;

[0463] -(C₆-C₂₀ 아릴디일)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)-*;

[0464] -(C₆-C₂₀ 아릴디일)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-(C₂-C₂₀ 헤테로사이클릴디일)-*;

[0465] -(C₆-C₂₀ 아릴디일)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)₂;

[0466] -(C₆-C₂₀ 아릴디일)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-NR⁵-C(=NR⁵)N(R⁵)-*;

[0467] -(C₂-C₂₀ 헤테로사이클릴);

[0468] -(C₂-C₂₀ 헤테로사이클릴)-*;

[0469] -(C₂-C₉ 헤테로사이클릴)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-NR⁵-*

[0470] -(C₂-C₉ 헤테로사이클릴)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-N(R⁵)₂;

- [0471] $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
- [0472] $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-NR^5-C(=NR^{5a})NR^5-*$;
- [0473] $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-NR^5-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
- [0474] $-(C_2-C_9 \text{ 헤테로사이클릴})-(C_6-C_{20} \text{ 아릴디일})-*$;
- [0475] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})$;
- [0476] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-*$;
- [0477] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
- [0478] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
- [0479] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-NR^5-C(=NR^{5a})N(R^5)-*$;
- [0480] $-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴})-N(R^5)C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
- [0481] $-C(=O)-*$;
- [0482] $-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
- [0483] $-C(=O)-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-*$;
- [0484] $-C(=O)N(R^5)_2$;
- [0485] $-C(=O)N(R^5)-*$;
- [0486] $-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)C(=O)R^5$;
- [0487] $-C(=O)N(R^5)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)C(=O)N(R^5)_2$;
- [0488] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)CO_2R^5$;
- [0489] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)C(=NR^{5a})N(R^5)_2$;
- [0490] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-NR^5C(=NR^{5a})R^5$;
- [0491] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_8 \text{ 알킬디일})-NR^5(C_2-C_5 \text{ 헤테로아릴})$;
- [0492] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴디일})-N(R^5)-*$;
- [0493] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴디일})-*$;
- [0494] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
- [0495] $-C(=O)NR^5-(C_1-C_{20} \text{ 헤테로아릴디일})-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-C(=O)NR^5-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-NR^5-*$;
- [0496] $-N(R^5)_2$;

- [0497] $-N(R^5)-*$;
- [0498] $-N(R^5)C(=O)R^5$;
- [0499] $-N(R^5)C(=O)-*$;
- [0500] $-N(R^5)C(=O)N(R^5)_2$;
- [0501] $-N(R^5)C(=O)N(R^5)-*$;
- [0502] $-N(R^5)CO_2R^5$;
- [0503] $-NR^5C(=NR^{5a})N(R^5)_2$;
- [0504] $-NR^5C(=NR^{5a})N(R^5)-*$;
- [0505] $-NR^5C(=NR^{5a})R^5$;
- [0506] $-N(R^5)C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
- [0507] $-N(R^5)-(C_2-C_5 \text{ 헤테로아릴})$;
- [0508] $-N(R^5)-S(=O)_2-(C_1-C_{12} \text{ 알킬})$;
- [0509] $-O-(C_1-C_{12} \text{ 알킬})$;
- [0510] $-O-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
- [0511] $-O-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$;
- [0512] $-O-C(=O)N(R^5)_2$;
- [0513] $-O-C(=O)N(R^5)-*$;
- [0514] $-S(=O)_2-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-*$;
- [0515] $-S(=O)_2-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)_2$;
- [0516] $-S(=O)_2-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-NR^5-*$; 및
- [0517] $-S(=O)_2-(C_2-C_{20} \text{ 헤테로사이클릴디일})-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-OH$;
- [0518] 또는 R^2 및 R^3 은 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;
- [0519] X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 는 결합, $C(=O)$, $C(=O)N(R^5)$, O , $N(R^5)$, S , $S(O)_2$, 및 $S(O)_2N(R^5)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0520] R^5 는 독립적으로 H , C_6-C_{20} 아릴, C_3-C_{12} 카보사이클릴, C_6-C_{20} 아릴디일, C_1-C_{12} 알킬, 및 C_1-C_{12} 알킬디일로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^5 기는 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;
- [0521] R^{5a} 는 C_6-C_{20} 아릴 및 C_1-C_{20} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0522] 여기서 별표 *는 L의 부착 부위를 나타내고, 그리고 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 하나는 L에 부착되고;
- [0523] L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 링커이고:
- [0524] $-C(=O)-PEG-$;
- [0525] $-C(=O)-PEG-C(=O)N(R^6)(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})C(=O)-Gluc-$;
- [0526] $-C(=O)-PEG-O-$;
- [0527] $-C(=O)-PEG-O-C(=O)-$;
- [0528] $-C(=O)-PEG-C(=O)-$;
- [0529] $-C(=O)-PEG-C(=O)-PEP-$;
- [0530] $-C(=O)-PEG-N(R^6)-$;
- [0531] $-C(=O)-PEG-N(R^6)-C(=O)-$;
- [0532] $-C(=O)-PEG-N(R^6)-PEG-C(=O)-PEP-$;
- [0533] $-C(=O)-PEG-N^+(R^6)_2-PEG-C(=O)-PEP-$;
- [0534] $-C(=O)-PEG-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-$;
- [0535] $-C(=O)-PEG-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})N(R^6)C(=O)-(C_2-C_5 \text{ 모노헤테로사이클릴디일})-$;
- [0536] $-C(=O)-PEG-SS-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-OC(=O)-$;
- [0537] $-C(=O)-PEG-SS-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-C(=O)-$;
- [0538] $-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-C(=O)-PEP-$;
- [0539] $-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-$;
- [0540] $-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-C(=O)-$;
- [0541] $-C(=O)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-C(=O)-PEP-N(R^6)-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^6)C(=O)-(C_2-C_5 \text{ 모노헤테로사이클릴디일})-$;
- [0542] $-석신이미딜-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-$;
- [0543] $-석신이미딜-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-C(=O)N(R^6)(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})C(=O)-Gluc-$;
- [0544] $-석신이미딜-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-O-$;
- [0545] $-석신이미딜-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-O-C(=O)-$;
- [0546] $-석신이미딜-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-C(=O)-$;
- [0547] $-석신이미딜-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-N(R^5)-$;
- [0548] $-석신이미딜-(CH_2)_m-C(=O)N(R^6)-PEG-N(R^5)-C(=O)-$;

[0549] -석신이미딜-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-C(=O)-PEP-;

[0550] -석신이미딜-(CH₂)_m-C(=O)N(R⁶)-PEG-SS-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-OC(=O)-;

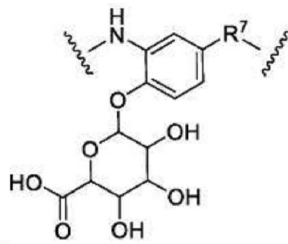
[0551] -석신이미딜-(CH₂)_m-C(=O)-PEP-N(R⁶)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)-;

[0552] -석신이미딜-(CH₂)_m-C(=O)-PEP-N(R⁶)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)N(R⁶)C(=O)-; 및

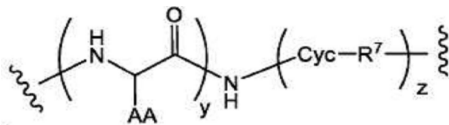
[0553] -석신이미딜-(CH₂)_m-C(=O)-PEP-N(R⁶)-(C₁-C₁₂ 알킬디일)N(R⁶)C(=O)-(C₂-C₅ 모노헤테로사이클릴디일)-;

[0554] R⁶는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0555] PEG는 하기 화학식을 가지며: -(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_m-; m은 1 내지 5의 정수이고, n은 2 내지 50의 정수이고;



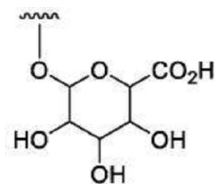
[0556] Gluc는 화학식 을 가지며;



[0557] PEP는 화학식 을 가지며,

[0558] 여기서 AA는 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄, 또는 AA 중 하나 이상으로부터 독립적으로 선택되고, 인접한 질소 원자는 5-원 고리 프롤린 아미노산을 형성하고, 물결선은 부착점을 나타내고;

[0559] Cyc는 C₆-C₂₀ 아릴디일 및 C₁-C₂₀ 헤테로아릴디일로부터 선택되고, 이는 F, Cl, NO₂, -OH, -OCH₃, 및 구조



[0560] 를 갖는 글루쿠론산으로부터 선택된 하나 이상의 군으로부터 선택적으로 치환되고:

R⁷는 -CH(R⁸)O-, -CH₂-, -CH₂N(R⁸)-, 및 -CH(R⁸)O-C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R⁸는 H, C₁-C₆ 알킬, C(=O)-C₁-C₆ 알킬, 및 -C(=O)N(R⁹)₂로부터 선택되고, 여기서 R⁹는 H, C₁-C₁₂ 알킬, 및 -(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_m-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 m은 1 내지 5의 정수이고, n은 2 내지 50의 정수이고, 또는 2개의 R⁹ 기는 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0561] y는 2 내지 12의 정수이고;

[0562] z는 0 또는 1이고; 그리고

[0563] 알킬, 알킬디일, 알케닐, 알케닐디일, 알키닐, 알키닐디일, 아릴, 아릴디일, 카보사이클릴, 카보사이클릴디일, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴디일, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴디일은 F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, -C≡CH, -C≡CCH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃,

$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{H}$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, 및 $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 독립적이고 선택적으로 치환된다.

[0564] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예는 항체는 아테졸리주맙, 더발루맙, 및 아벨루맙, 및, 또는 그의 바이오시밀러 또는 바이오베터로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0565] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예는 X^2 는 결합이고, 그리고 R^2 는 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬인 것을 포함한다.

[0566] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예는 X^1 은 결합이고, R^1 은 H인 것을 포함한다.

[0567] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예는 X^2 및 X^3 각각은 결합이고, 그리고 R^2 및 R^3 은 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬), $-(\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬디일)- OR^5 , $-(\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬디일)- $\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^5$, $-(\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬)- $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬)- $\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^5$, 및 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬)- $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 것을 포함한다.

[0568] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예는 R^2 는 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬이고, R^3 은 $-(\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬디일)- $\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^5$ 인 것을 포함한다.

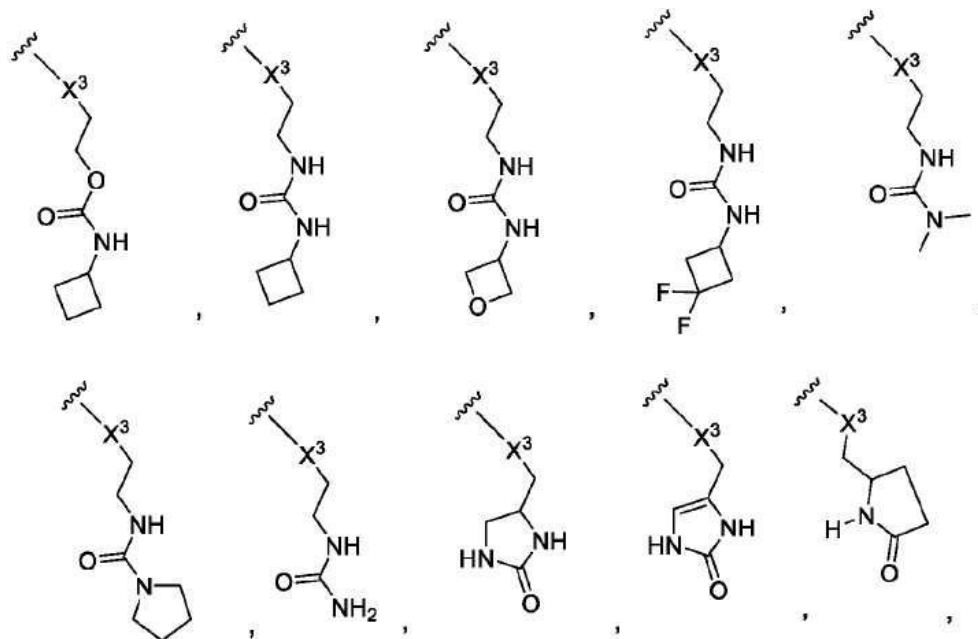
[0569] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예는 R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고 R^3 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})_2(\text{t-Bu})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})_2$ (사이클로부틸), 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})_2$ (사이클로부틸)로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0570] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예는 R^2 및 R^3 각각은 독립적으로 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 로부터 선택되는 것을 포함한다.

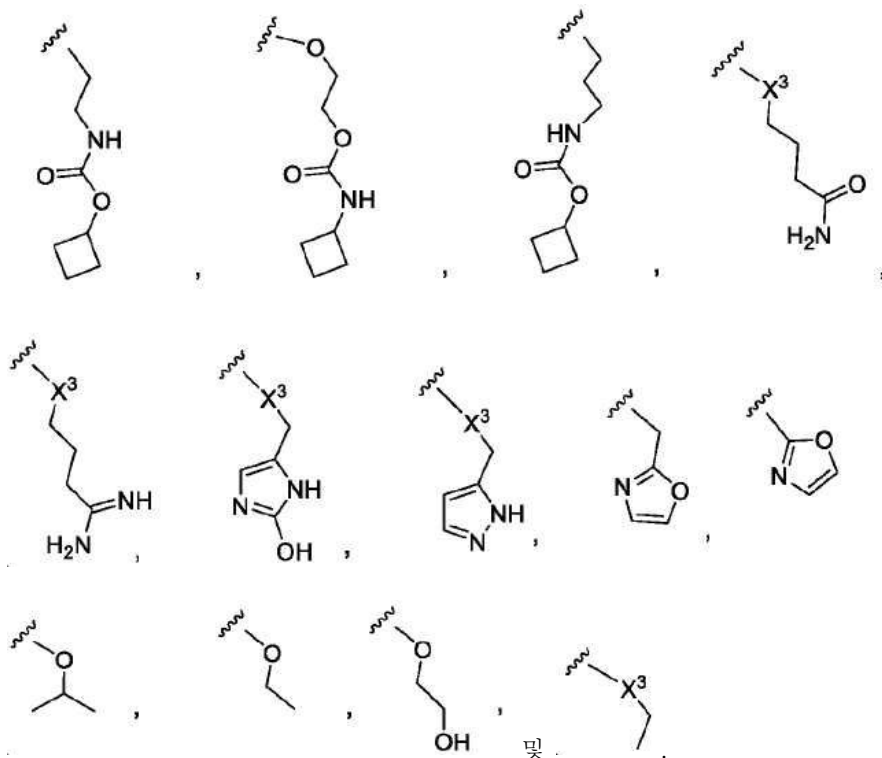
[0571] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예는 R^2 및 R^3 각각은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 인 것을 포함한다.

[0572] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예는 R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고 R^3 은 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 인 것을 포함한다.

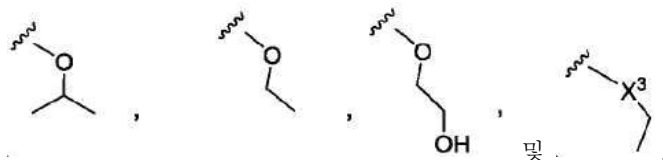
[0573] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 X^3-R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다:



[0574]



[0575]



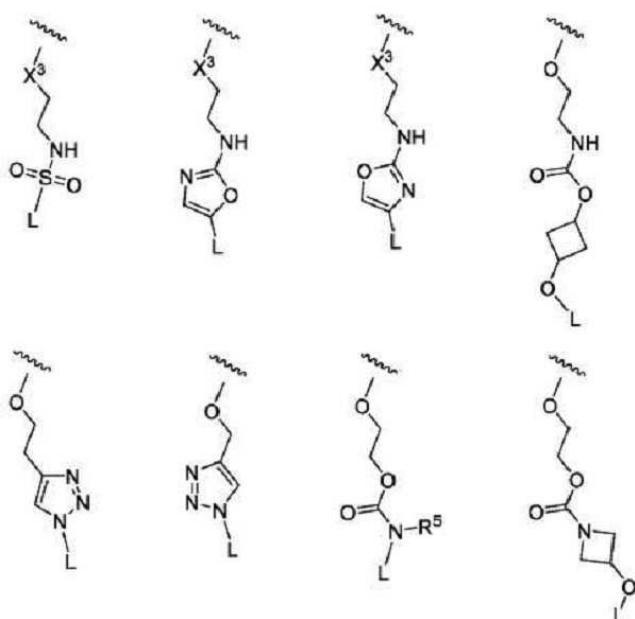
[0576]

[0577] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 X^4 는 결합이고, R^4 는 H인 것을 포함한다.

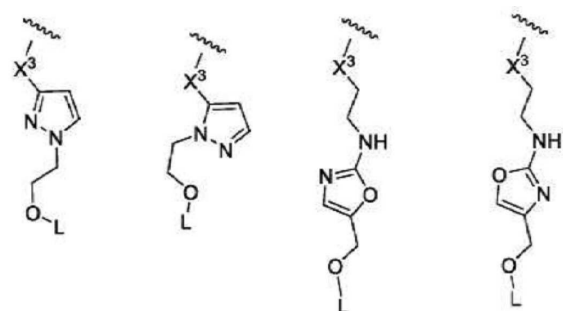
[0578] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 R^1 은 L에 부착되는 것을 포함한다.

[0579] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 R^2 또는 R^3 은 L에 부착되는 것을 포함한다.

[0580] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 X^3-R^3-L 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다:



[0581]



[0582]

[0583] 여기서 물결선은 N에 대한 부착점을 나타낸다.

[0584] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 R^4 는 C_1-C_{12} 알킬인 것을 포함한다.

[0585] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 R^4 는 $-(C_1-C_{12} \text{ 알킬디일})-N(R^5)-*$ 이고; 여기서 별표 *는 L의 부착 부위를 나타내는 것을 포함한다.

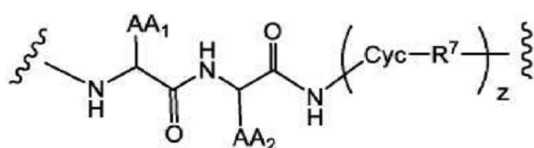
[0586] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 L은 $-C(=O)-PEG-$ 또는 $-C(=O)-PEG-C(=O)-$ 인 것을 포함한다.

[0587] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 L은 항체의 시스테인 티올에 부착되는 것을 포함한다.

[0588] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 PEG에 대해, m은 1 또는 2이고, 그리고 n은 2 내지 10의 정수인 것을 포함한다.

[0589] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 PEG에 대해, n은 10인 것을 포함한다.

[0590] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 L은 PEP를 포함하고, PEP는 디펩티드이고 하기 화학식을 갖는 것을 포함한다:



[0591]

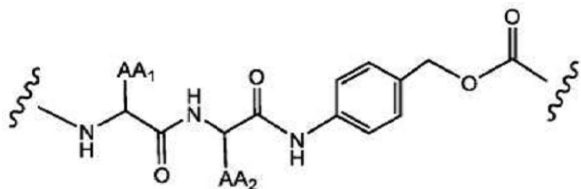
[0592] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 AA_1 및 AA_2 는 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2(C_6H_5)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 AA_1 및 AA_2 는 5-원 고리 프롤린 아미노산을 형성하는 것을 포함한다.

[0593] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 AA_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, AA_2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 인 것을 포함한다.

[0594] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 AA_1 및 AA_2 는 GlcNAc 아스파르트산, $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, 및 $-\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}$ 로부터 독립적으로 선택되는 것을 포함한다.

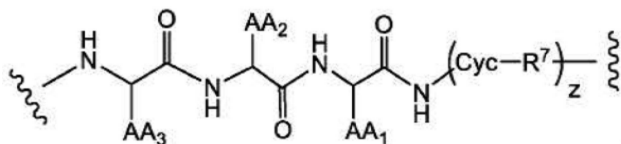
[0595] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 PEP는 하기 화학식을 갖는 것을 포함한다:



[0596]

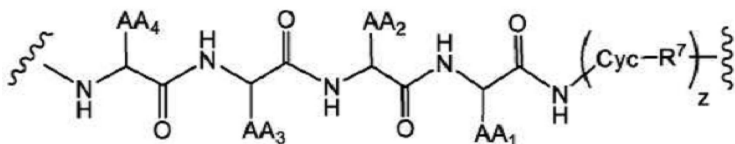
[0597] 식중 AA_1 및 AA_2 는 자연 발생 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택된다.

[0598] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 L은 PEP를 포함하고 PEP는 트리펩티드이고 하기 화학식을 갖는 것을 포함한다:



[0599]

[0600] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 L은 PEP를 포함하고 PEP는 테트라펩티드이고 하기 화학식을 갖는 것을 포함한다:



[0601]

[0602] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 하기인 것을 포함한다:

[0603] AA_1 은 Abu, Ala, 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택되고;

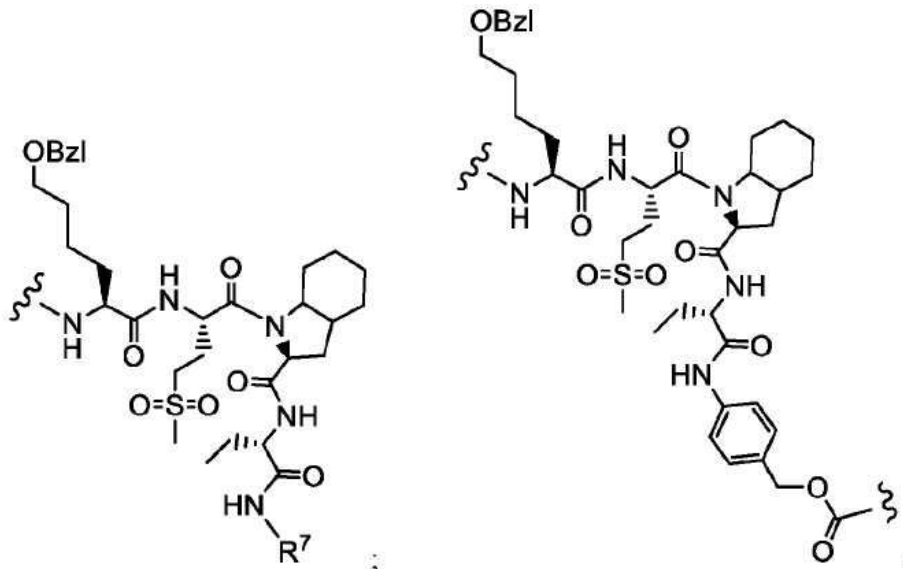
[0604] AA_2 는 Nle(O-Bzl), Oic 및 Pro로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0605] AA_3 은 Ala 및 Met(O_2)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

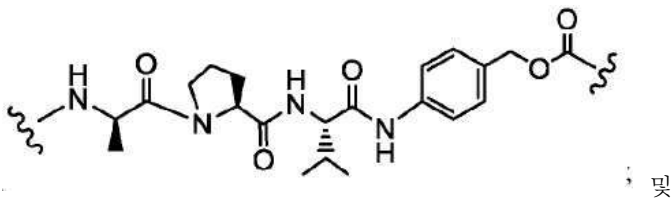
[0606] AA_4 는 Oic, Arg(NO_2), Bpa, 및 Nle(O-Bzl)로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0607] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 L은 PEP를 포함하고 PEP는 Ala-Pro-Val, Asn-Pro-Val, Ala-Ala-Val, Ala-Ala-Pro-Ala (서열번호: 473), Ala-Ala-Pro-Val (서열번호: 474), 및 Ala-Ala-Pro-Nva (서열번호: 475)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

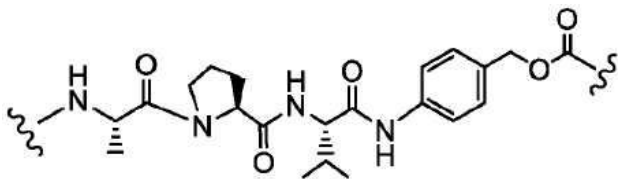
[0608] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 L은 PEP를 포함하고 PEP는 하기 구조로부터 선택되는 것을 포함한다:



[0609]

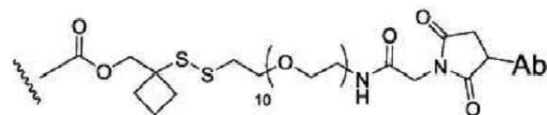
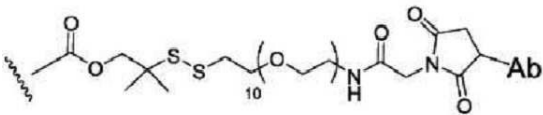
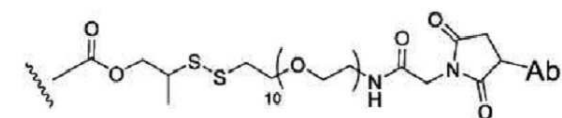
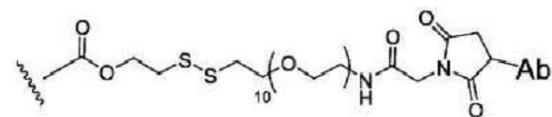


[0610]



[0611]

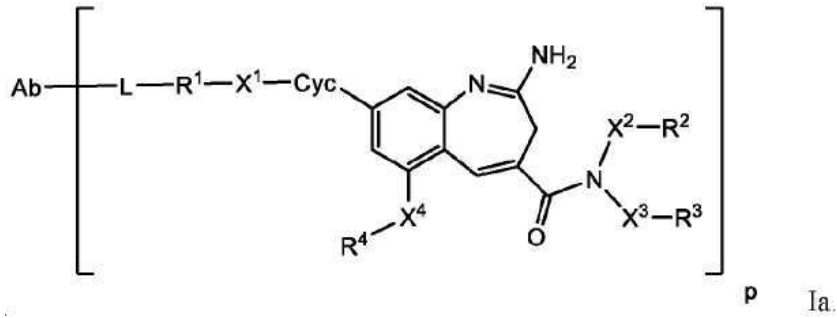
[0612] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현에는 L은 하기 구조로부터 선택되는 것을 포함한다:



[0613]

[0614] 여기서 물결선은 R⁵에 대한 부착을 나타낸다.

[0615] 하기 화학식 Ia를 갖는 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예:



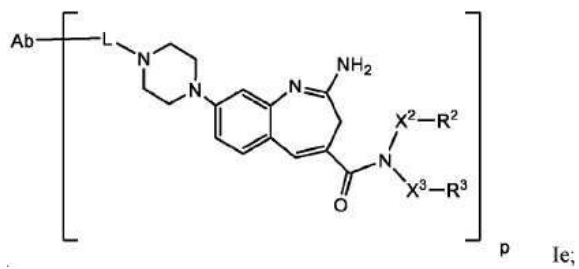
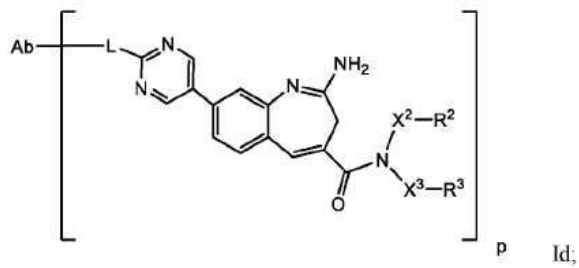
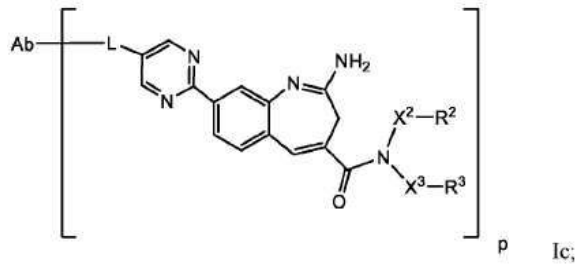
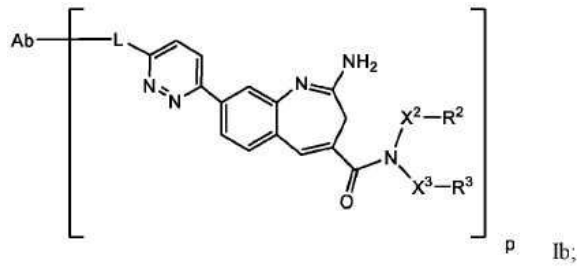
[0616]

[0617] 화학식 Ia의 면역접합체의 예시적인 구현예는 X^4 는 결합이고 R^4 는 H인 것을 포함한다.

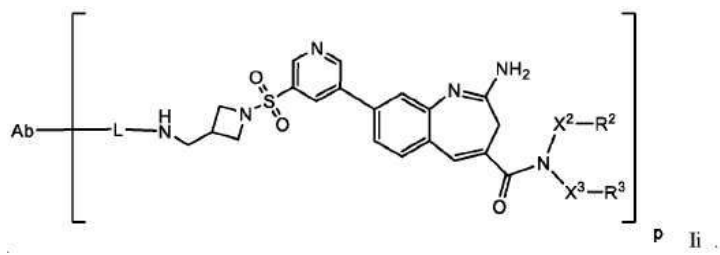
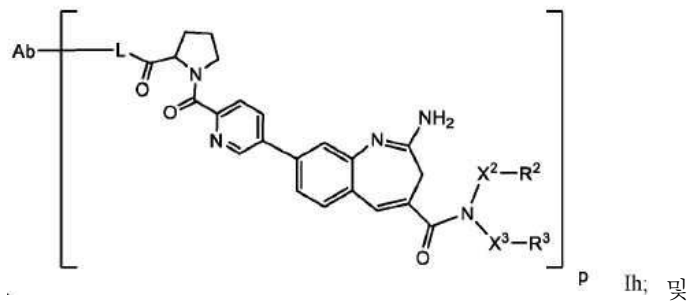
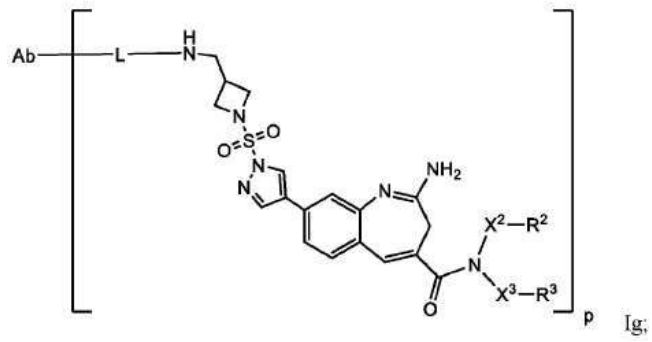
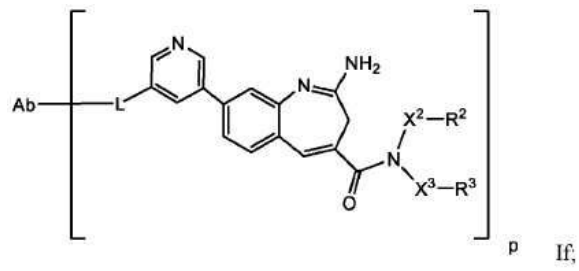
[0618] 화학식 Ia의 면역접합체의 예시적인 구현예는 Cyc는 피리딜디일, 피리미딜디일, 피라졸릴디일, 피페라지닐디일, 피페리디닐디일, 및 피라지닐디일로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0619] 화학식 Ia의 면역접합체의 예시적인 구현예는 X^2 및 X^3 은 각각 결합이고, R^2 및 R^3 은 C_1-C_8 알킬, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬), $-(C_1-C_{12})$ 알킬디일)- OR^5 , $-(C_1-C_8)$ 알킬디일)- $N(R^5)CO_2R^5$, $-(C_1-C_{12})$ 알킬)- $OC(O)N(R^5)_2$, $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬)- $N(R^5)CO_2R^5$, 및 $-O-(C_1-C_{12})$ 알킬)- $OC(O)N(R^5)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 것을 포함한다.

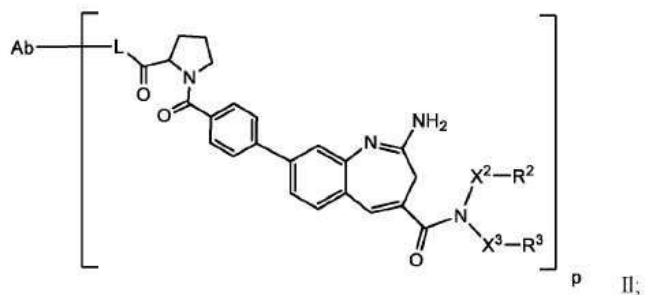
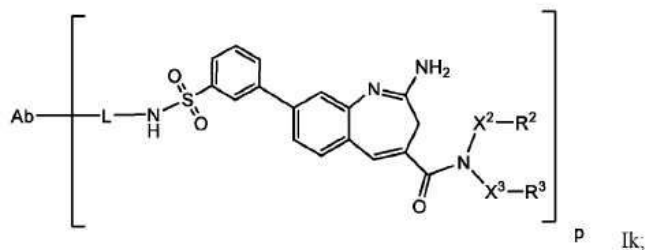
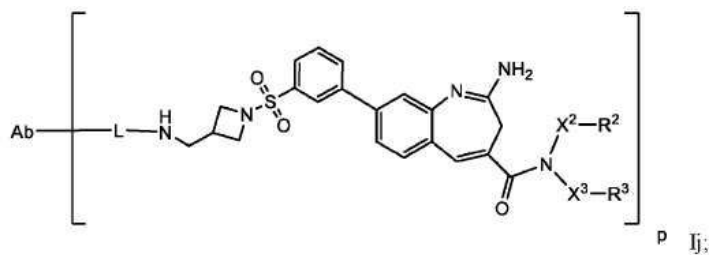
[0620] 화학식 Ia의 면역접합체의 예시적인 구현예는 하기 화학식 Ib-Ii로부터 선택된다:



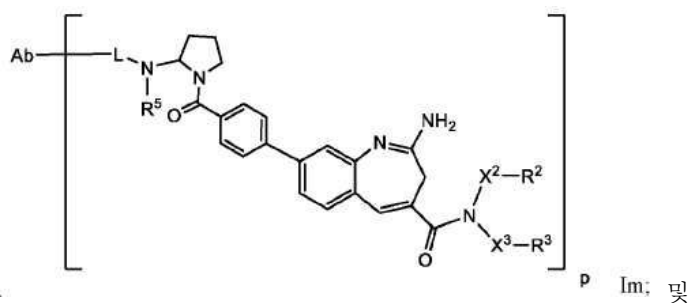
[0621]



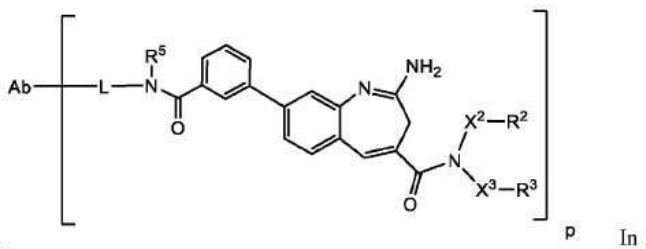
[0624] 화학식 Ia의 면역접합체의 예시적인 구현에는 하기 화학식 Ij-In으로부터 선택된다:



[0625]



[0626]



[0627]

[0628] 화학식 Ia의 면역접합체의 예시적인 구현에는 X^2 및 X^3 각각은 결합이고, R^2 및 R^3 은 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 알킬), $-(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 알킬디일)- OR^5 , $-(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 알킬디일)- $\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^5$, 및 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 알킬)- $\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^5$ 로부터 독립적으로 선택되는 것을 포함한다.

[0629] 화학식 Ia의 면역접합체의 예시적인 구현에는 X^2 및 X^3 각각은 결합이고, R^2 는 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬이고, R^3 은 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 알킬) 및 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 알킬)- $\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^5$ 로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0630] 본 발명은 화학식 I 구현예의 모든 합리적인 조합 및 특징의 순열을 포함한다.

- [0631] 특정 구현예에서, 본 발명의 면역접합체 화합물은 면역자극 활성을 갖는 것들을 포함한다. 본 발명의 항체-약물 접합체는 종양 조직에 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀 약물의 유효 용량을 선택적으로 전달함으로써, 비접합 8-사이클릴-2-아미노벤즈아제핀에 비해 치료 지수 ("치료 창(therapeutic window)")를 증가시키면서 더 큰 선택성 (즉, 더 낮은 유효 용량)을 달성할 수 있다.
- [0632] 약물 부하는 화학식 I의 면역접합체에서 항체당 Cyc 모이어티의 수인 p로 표시된다. 약물 (CycBz) 부하는 항체당 1 내지 약 8개의 약물 모이어티 (D) 범위일 수 있다. 화학식 I의 면역접합체는 1 내지 약 8의 범위의 약물 모이어티와 접합된 항체의 혼합물 또는 집합을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체에 접합될 수 있는 약물 모이어티의 수는 라이신 및 시스테인과 같이 반응성 또는 이용 가능한 아미노산 측쇄 잔기의 수로 제한된다. 일부 구현예에서, 유리 시스테인 잔기가 본원에 기재된 방법에 의해 항체 아미노산 서열 내로 도입된다. 그러한 측면에서, p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8일 수 있고, 이들의 범위, 예컨대 1 내지 8 또는 2 내지 5일 수 있다. 임의의 이러한 측면에서, p 및 n은 동일하다 (즉, $p = n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ 또는 8, 또는 그 사이의 일부 범위). 화학식 I의 예시적인 면역접합체는 1, 2, 3, 또는 4개의 조작된 시스테인 아미노산을 갖는 항체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다 (Lyon, R. 등 (2012) *Methods in Enzym.* 502:123-138). 일부 구현예에서, 하나 이상의 유리 시스테인 잔기가 항체에 이미 존재하여 조작을 사용하지 않고 사슬내 이황화 결합을 형성하고, 이 경우 기존의 유리 시스테인 잔기를 사용하여 항체를 약물에 접합시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 하나 이상의 유리 시스테인 잔기를 생성하기 위해 항체의 접합 전에 환원 조건에 노출된다.
- [0633] 일부 면역접합체의 경우, p는 항체의 부착 부위 수에 의해 제한될 수 있다. 예를 들어, 부착이 시스테인 티올인 경우, 본원에 기재된 특정 예시적인 구현예에서, 항체는 약물이 부착될 수 있는, 단 하나 또는 제한된 수의 시스테인 티올 기를 가질 수 있거나, 단 하나 또는 제한된 수의 충분히 반응성인 티올기를 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 항체에서 하나 이상의 라이신 아미노기가 이용가능하고 화학식 II의 CycBz-링커 화합물과의 접합에 반응성일 수 있다. 특정 구현예에서, 더 높은 약물 부하, 예를 들어, $p > 5$ 는 특정 항체-약물 접합체의 응집, 불용성, 독성 또는 세포 투과성의 손실을 유발할 수 있다. 특정 구현예에서, 면역접합체에 대한 평균 약물 부하 범위는 1 내지 약 8; 약 2 내지 약 6; 또는 약 3 내지 약 5이다. 특정 구현예에서, 항체는 라이신 또는 시스테인과 같은 반응성 친핵성 기를 나타내기 위해 변성 조건에 적용된다.
- [0634] 면역접합체의 부하 (약물/항체 비율)은 예를 들어, (i) 항체에 대한 CycBz-링커 중간체 화합물의 몰 과량을 제한하고, (ii) 접합 반응 시간 또는 온도를 제한하고, (iii) 최적화된 항체 반응성을 위한 환원성 변성 조건을 부분적으로 또는 제한함으로써 다양한 방식으로 제어될 수 있다.
- [0635] 항체의 하나 이상의 친핵성 기가 약물과 반응하는 경우, 생성된 생성물은 항체에 부착된 하나 이상의 약물 모이어티의 분포를 갖는 면역접합체 화합물의 혼합물임을 이해해야 한다. 항체당 약물의 평균 수는 항체에 특이적이고 약물에 대해 특이적인 이중 ELISA 항체 검정에 의해 혼합물로부터 계산될 수 있다. 개별 면역접합체 분자는 혼합물에서 질량 분광법으로 확인하고 HPLC, 예를 들어, 소수성 상호작용 크로마토그래피로 분리할 수 있다 (예를 들어, McDonagh 등 (2006) *Prot. Engr. Design & Selection* 19(7):299-307; Hamblett 등 (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070; Hamblett, K.J., 등 "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate," Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., 등 "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates," Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004 참조). 특정 구현예에서, 단일 부하 값을 갖는 균질한 면역접합체는 전기영동 또는 크로마토그래피에 의해 접합 혼합물로부터 분리될 수 있다.
- [0636] 화학식 I의 면역접합체의 예시적인 구현예는 표 3a 및 3b 면역접합체로부터 선택된다. 시험관내 면역접합체 활성의 평가는 실시예 203의 방법에 따라 실행된다.

표 3a 항-PD-L1, CycBz 면역접합체 (IC)

면역접합체 번호	CycBz-링커 표 2a	항체	DAR	cDC 공동-배 양 검정 및 IL-12p70 EC50 [nM]
IC-1	CycBzL-2	아벨루맙	2.7	
IC-2	CycBzL-4	아벨루맙	2.5	
IC-3	CycBzL-3	아벨루맙	2.4	
IC-4	CycBzL-3	PDL1.24-G1f	2.4	
IC-5	CycBzL-2	PDL1.24-G1f	1.6	
IC-6	CycBzL-1	항-mPD-L1	2.3	
IC-7	CycBzL-5	PDL1.24-G1f	2.3	
IC-8	CycBzL-5	PDL1.85-G1f	2.2	
IC-9	CycBzL-1	PDL1.24-G1f	2.7	
IC-10	CycBzL-1	PDL1.85-G1f	2.8	
IC-11	CycBzL-6	PDL1.85-G1f	2.7	
IC-12	CycBzL-9	PDL1.85-G1f	2.6	
IC-13	CycBzL-7	PDL1.85-G1f	2.7	
IC-14	CycBzL-6	PDL1.24-G1f	3.1	
IC-15	CycBzL-7	PDL1.24-G1f	2.6	
IC-16	CycBzL-9	PDL1.24-G1f	3.1	
IC-17	CycBzL-6	아벨루맙	2.1	
IC-18	CycBzL-8	아벨루맙	2.6	
IC-19	CycBzL-13	아벨루맙	1.9	1.9
IC-20	CycBzL-11	아벨루맙	2.4	1.2

IC-21	CycBzL-14	아벨루맙	2.1	1.4
IC-22	CycBzL-15	아벨루맙	2.7	1.0
IC-23	CycBzL-12	아벨루맙	2.0	0.5
IC-24	CycBzL-11	PDL1.85-G1f	2.4	0.7
IC-25	CycBzL-13	PDL1.85-G1f	2.5	
IC-26	CycBzL-14	PDL1.85-G1f	2.3	
IC-27	CycBzL-15	PDL1.85-G1f	2.2	
IC-28	CycBzL-12	PDL1.85-G1f	2.4, 3.0	

표 3b 항-PD-L1, CycBz 면역접합체 (IC)

면역접합체 번호	CycBz-링커 표 2a, 2b	항체	DAR	cDC 공동-배양 검정 및 IL-12p70 EC50 [nM]
IC-29	CycBzL-11	항-MPD-L1	2.4	
IC-30	CycBzL-11	PDL1.107-G1f	2.5	
IC-31	CycBzL-11	PDL1.53-IgG1f	2.6	0.4
IC-32	CycBzL-17	아벨루맵	2.0	
IC-33	CycBzL-17	PDL1.107-G1f	2.3	
IC-34	CycBzL-17	PDL1.53-IgG1f	1.9	
IC-35	CycBzL-17	PDL1.96-G1f	3.4	
IC-36	CycBzL-17	PDL1.110-G1f	2.2	
IC-37	CycBzL-17	PDL1.116-G1f	2.6	
IC-38	CycBzL-19	아벨루맵	2.5	0.5
IC-39	CycBzL-19	PDL1.107-G1f	2.3	0.6
IC-40	CycBzL-19	PDL1.53-IgG1f	2.3	0.4
IC-41	CycBzL-19	PDL1.96-G1f	2.0	0.6
IC-42	CycBzL-19	PDL1.110-G1f	3.2	0.9
IC-43	CycBzL-19	PDL1.116-G1f	2.0	
IC-44	CycBzL-11	PDL1.96-G1f	2.3	0.8
IC-45	CycBzL-11	PDL1.110-G1f	2.4	0.9
IC-46	CycBzL-11	PDL1.116-G1f	2.2	5.0
IC-47	CycBzL-18	PDL1.96-G1f	3.2	0.8
IC-48	CycBzL-18	PDL1.53-IgG1f	3.1	0.9
IC-49	CycBzL-18	아벨루맵	3.2	1.1

[0639]

IC-50	CycBzL-16	항-MPD-L1	2.3	
IC-51	CycBzL-24	항-MPD-L1	3.1	
IC-52	CycBzL-18	PDL1.110-G1f	3.7	0.4
IC-53	CycBzL-23	PDL1.110-G1f	3.7	0.6
IC-54	CycBzL-20	PDL1.110-G1f	3.9	0.6
IC-55	CycBzL-23	아벨루맵	4.2	0.6
IC-56	CycBzL-21	아벨루맵	4.0	0.7
IC-57	CycBzL-20	아벨루맵	4.0	0.8
IC-58	CycBzL-22	아벨루맵	3.7	0.7
IC-59	CycBzL-21	PDL1.110-G1f	3.6	0.6
IC-60	CycBzL-22	PDL1.110-G1f	3.1	0.6
IC-61	CycBzL-24	아벨루맵	3.4	0.2
IC-62	CycBzL-24	PDL1.110-G1f	3.9	0.1

[0640]

[0641]

면역접합체의 조성물

[0642]

본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 복수의 면역접합체 및 임의로 그를 위한 담체, 예를 들어, 제약상 또는 약리학상 허용되는 담체를 포함하는 조성물, 예를 들어, 제약상 또는 약리학상 허용되는 조성물 또는 제제를 제공한다. 면역접합체는 조성물에서 동일하거나 상이할 수 있다. 즉, 조성물은 항체 작제물의 동일한 위치에 연결된 동일한 수의 CycBz 보조제를 갖는 면역접합체 및/또는 항체 작제물의 상이한 위치에 연결된 동일한 수의 보조제를 가지거나, 항체 작제물 상의 동일한 위치에 연결된 상이한 수의 보조제를 가지거나, 항체 작제물의 상이한 위치에 연결된 상이한 수의 보조제를 갖는 면역접합체를 포함할 수 있다.

[0643]

예시적인 구현예에서, 면역접합 화합물을 포함하는 조성물은 면역접합 화합물의 혼합물을 포함하고, 여기서 면역접합 화합물의 혼합물에서 항체당 평균 약물 (Hx) 부하는 약 2 내지 약 5이다.

[0644]

본 발명의 면역접합체의 조성물은 항체 작제물에 대한 평균 보조제의 비(DAR)가 약 0.4 내지 약 10일 수 있다. 당업자는 항체 작제물에 접합된 8-사이클릴-2-아미노벤조아제핀 보조제의 수가 본 발명의 여러 면역접합체를 포함하는 조성물에서 면역접합체마다 다를 수 있으며, 따라서 항체 작제물 (예를 들어, 항체)에 대한 보조제 비는 평균으로서 측정될 수 있고, 이는 항체에 대한 약물 비 (DAR)로 지칭될 수 있다. 항체 작제물 (예를 들어, 항체)에 대한 보조제 비는 임의의 적합한 수단에 의해 평가될 수 있으며, 이들 중 다수는 당업계에 공지되어 있다.

[0645]

접합 반응으로부터 면역접합체의 제조에서 항체당 보조제 모이어티의 평균 수 (DAR)는 질량 분석, ELISA 검정, 및 HPLC와 같은 통상적인 수단에 의해 특성화될 수 있다. p와 관련하여 조성물에서 면역접합체의 정량적 분포 또한 결정될 수 있다. 일부 경우에, p가 다른 약물 부하를 갖는 면역접합체로부터 특정 값인 균질 면역접합체의 분리, 정제 및 특성화는 역상 HPLC 또는 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0646]

일부 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 약제학상 또는 약리학상 허용되는 부형제를 추가로 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 면역접합체는 IV 투여 또는 장기의 체강 또는 내강으로의 투여와 같은 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 대안적으로, 면역접합체는 중앙내 주사될 수 있다. 주사용 조성물은 일반적으로 약제학상 허용되는 담체에 용해된 면역접합체의 용액을 포함할 것이다. 사용할 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물 및 염화나트륨과 같은 하나 이상의 염의 등장성 용액, 예를 들어, 링거 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이러한 목적으로 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 비롯한 임의의 부드러운 고정 오일을 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다. 이들 조성물은 바람직하게는 멸균되고 일반적으로 바람직하지 않은 물질이 없다. 이들 조성물은 통상적이고 잘 알려진 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 pH 조절제 및 완충제, 독성 조절제, 예를 들어, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 젖산나트륨 등과 같은 생리학적인 조건을 근사화하는

데 필요한 억제학상 허용되는 보조 물질을 함유할 수 있다

- [0647] 조성물은 임의의 적합한 농도의 면역접합체를 함유할 수 있다. 조성물 중 면역접합체의 농도는 광범위하게 변할 수 있고, 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 필요에 따라 주로 유체 부피, 점도, 체중 등에 기초하여 선택될 것이다. 특정 구현예에서, 주사용 용액 제제 중 면역접합체의 농도는 약 0.1% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 범위일 것이다.
- [0648] 면역접합체를 이용한 암 치료 방법
- [0649] 본 발명은 암을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 면역접합체 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 조성물로서)를 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 앓고 있고 암에 대한 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 표 3으로부터 선택된 면역접합체 (IC)의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0650] 본 발명의 면역접합체는 예를 들어, 종양 항원의 과발현을 특징으로 하는 다양한 과증식성 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 예시적인 과증식성 장애는 양성 또는 악성 고형 종양 및 백혈병 및 림프성 악성종양과 같은 혈액학적 장애를 포함한다.
- [0651] 또 다른 측면에서, 약제로서 사용하기 위한 면역접합체가 제공된다. 특정 구현예에서, 본 발명은 개체에게 유효량의 면역접합체를 투여하는 단계를 포함하는, 개체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 면역접합체를 제공한다. 하나의 이러한 구현예에서, 방법은 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 유효량의 적어도 하나의 추가 치료제를 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0652] 추가 측면에서, 본 발명은 의약의 제조(manufacture) 또는 제조(preparation)에서의 면역접합체의 용도를 제공한다. 한 구현예에서, 의약은 암 치료를 위한 것이며, 이 방법은 암에 걸린 개체에게 유효량의 의약을 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 이러한 구현예에서, 방법은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 유효량의 적어도 하나의 추가 치료제를 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0653] 암종은 상피 조직에서 발생하는 악성 종양이다. 상피 세포는 신체의 외부 표면을 덮고 내부 공동을 감싸며 선 조직의 라이닝을 형성한다. 암종의 예에는 선암 (유방, 췌장, 폐, 전립선, 위, 위식도 접합부, 및 결장의 암과 같은 선 (분비) 세포에서 시작하는 암) 부신피질 암종; 간세포 암; 신세포 암종; 난소 암종; 제자리(in situ) 암종; 도관 암종; 유방 암종; 기저 세포 암종; 편평 세포 암종; 이행 세포 암종; 결장 암종; 비인두 암종; 다안낭포성 신세포 암종; 귀리 세포 암종; 대세포 폐 암종; 소세포 폐 암종; 비-소세포 폐 암종 등을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다. 암종은 전립선, 췌장, 결장, 뇌 (보통 이차 전이로), 폐, 유방, 및 피부에서 발견될 수 있다. 일부 구현예에서, 비-소세포 폐 암종을 치료하는 방법은 PD-L1에 결합할 수 있는 항체 작제물 (예를 들어, 아테졸리주맙, 더발루맙, 및 아벨루맙 또는, 그의 바이오시밀러, 또는 그의 바이오베터)을 함유하는 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0654] 연조직 종양은 결합 조직에서 유래하는 매우 다양한 희귀 종양군이다. 연조직 종양의 예에는 폐포 연부 육종; 혈관종 섬유성 조직구종; 연골근산화 섬유종; 골격 연골육종; 골격외 점액성 연골육종; 투명 세포 육종; 이형성 작은 원형 세포 종양; 피부섬유육종 돌기; 자궁내막 기질 종양; 유방 육종; 섬유종증 (데스모이드(Desmoid)); 유아 섬유육종; 위장관 기질 종양; 뼈 거대 세포 종양; 건활막 거대 세포 종양; 염증성 근섬유모세포종 종양; 자궁 평활근종; 평활근육종; 지방모세포종; 전형적인 지방종; 방추 세포 또는 다형성 지방종; 비전형 지방종; 연골 지방종; 잘 분화된 지방육종; 점액질/원형 세포 지방육종; 다형성 지방육종; 점액질 악성 섬유성 조직구종; 고급 악성 섬유성 조직구종; 점액섬유육종; 악성 말초 신경초 종양; 중피종; 신경 모세포종; 골연골종; 골육종; 원시 신경외배엽 종양; 폐포 횡문근육종; 배아 횡문근육종; 양성 또는 악성 신경초종; 활액 육종; 에반의 종양 (Evan's tumor); 결절성 근막염; 데스모이드형 섬유종증; 고립성 섬유성 종양; 피부섬유육종 원충 (DFSP); 혈관육종; 상피성 혈관내피종; 건활막 거대 세포 종양 (TGCT); 색소성 용모 결절성 활막염 (PVNS); 섬유성 이형성증; 점액섬유육종; 섬유육종; 활액 육종; 악성 말초 신경초 종양; 신경섬유종; 연조직의 다형성 선종; 및 섬유아세포, 근섬유아세포, 조직구, 혈관 세포/내피 세포, 및 신경초 세포로부터 유래된 신생물을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.
- [0655] 육종은 뼈에서, 또는 연골, 지방, 근육, 혈관, 섬유 조직 또는 기타 결합 또는 지지 조직을 포함한 신체의 연조직과 같은 중간엽 기원의 세포에서 발생하는 드문 유형의 암이다. 다양한 유형의 육종은 암이 형성되는 위치에 따라 다르다. 예를 들어, 골육종은 뼈에, 지방육종은 지방에, 횡문근육종은 근육에 발생한다. 육종의 예에는 피부 종양; 육종 보트리오이데스; 연골육종; 유방 육종; 악성 혈관내피종; 악성 신경초종; 골육종; 및 연조직 육

종 (예: 폐포 연부 육종; 혈관육종; 낭포 육종; 엽상체 피부섬유육종 원충 (DFSP); 데스모이드 종양; 결합조직형성 소원형세포종양; 상피 세포 육종; 골격외 연골육종; 골격외 골육종; 섬유육종; 위장관 기질 종양 (GIST); 혈관주위세포종; 혈관육종(hemangiosarcoma) (더 일반적으로 "혈관육종(angiosarcoma)"이라고 함), 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 악성 말초신경초종양 (MPNST), 신경섬유육종, 활액육종, 및 미분화 다형성육종)을 포함하나 이들로 제한되지 않는다.

[0656] 기형종은 예를 들어, 모발, 근육 및 뼈를 포함한 여러 다른 유형의 조직을 포함할 수 있는 생식 세포 종양의 한 유형이다 (예를 들어, 내배엽, 중배엽 및 외배엽의 세 가지 생식층의 일부 및/또는 모두에서 유래된 조직을 포함할 수 있음). 기형종은 여성의 난소, 남성의 고환, 어린이의 꼬리뼈에서 가장 흔하게 발생한다.

[0657] 흑색종은 멜라닌 세포 (멜라닌 색소를 만드는 세포)에서 시작되는 암의 한 형태이다. 흑색종은 점 (피부 흑색종)에서 시작될 수 있지만 눈이나 장과 같은 다른 색소 조직에서도 시작할 수 있다.

[0658] 메르켈 세포 암종은 일반적으로 얼굴, 머리 또는 목에 살색 또는 청적색 결절로 나타나는 드문 유형의 피부암이다. 메르켈 세포 암종은 피부의 신경 내분비 암종이라고도 한다. 일부 구현예에서, 메르켈 세포 암종을 치료하는 방법은 PD-L1에 결합할 수 있는 항체 작제물 (예를 들어, 아테졸리주맙, 더발루맙, 아벨루맙, 그의 바이오시밀러, 또는 그의 바이오베터)을 함유하는 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 메르켈 세포 암종은 투여가 일어날 때 전이되었다.

[0659] 백혈병은 골수와 같은 혈액 형성 조직에서 시작하여 많은 수의 비정상 혈액 세포가 생성되어 혈류로 들어가는 암이다. 예를 들어, 백혈병은 정상적으로 혈류에서 성숙하는 골수 유래 세포에서 발생할 수 있다. 백혈병은 질환이 얼마나 빨리 발병하고 진행되는지 (예를 들어, 급성 대 만성) 및 영향을 받는 백혈구 유형 (예를 들어, 골수성 대 림프성)에 따라 명명된다. 골수성 백혈병은 골수성(myelogenous) 또는 골수모세포성(myeloblastic) 백혈병이라고도 한다. 림프성 백혈병은 림프모구성 또는 림프구성 백혈병이라고도 한다. 림프질 백혈병 세포가 림프절에 모여서 부어오를 수 있다. 백혈병의 예에는 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL)이 포함되지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0660] 림프종은 면역 체계의 세포에서 시작되는 암이다. 예를 들어, 림프종은 림프계에서 정상적으로 성숙하는 골수 유래 세포에서 발생할 수 있다. 림프종에는 두 가지 기본 범주가 있다. 림프종의 한 범주는 리드-스틴버그 (Reed-Sternberg) 세포라고 하는 세포 유형의 존재로 표시되는 호지킨 림프종 (HL)이다. 현재 6개의 인정된 HL 유형이 있다. 호지킨 림프종의 예로는 결절성 경화증 고전적 호지킨 림프종 (CHL), 혼합 세포성 CHL, 림프구 고갈 CHL, 림프구 풍부 CHL, 및 결절성 림프구 우세 HL이 있다.

[0661] 림프종의 다른 범주는 비호지킨 림프종 (NHL)으로, 면역계 세포의 크고 다양한 암 군을 포함한다. 비호지킨 림프종은 추가로 무통성 (느린 성장) 과정이 있는 암과 공격적 (빠르게 성장하는) 과정이 있는 암으로 나눌 수 있다. 현재 61개의 인정된 NHL 유형이 있다. 비호지킨 림프종의 예에는 AIDS 관련 림프종, 역형성 대세포 림프종, 혈관면역모세포 림프종, 아세포 NK 세포 림프종, 버킷 림프종, 버킷 유사 림프종 (소형 비절단 세포 림프종), 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 여포성 림프종, 간비장 감마 델타 T-세포 림프종, T-세포 백혈병, 림프모구 림프종, 맨틀 세포 림프종, 변연부 림프종, 비장 T-세포 림프종, 소아 림프종, 말초 T-세포 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 형질전환 림프종, 치료 관련 T-세포 림프종, 및 발덴스트롬 마크로글로블린혈증을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0662] 뇌암에는 뇌 조직의 모든 암이 포함된다. 뇌암의 예는 신경교종 (예를 들어, 교모세포종, 성상세포종, 희소돌기아교종, 뇌실막종 등), 수막종, 뇌하수체 선종, 및 전정 신경초종, 원시 신경외배엽 종양 (수모세포종)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0663] 본 발명의 면역접합체는 단독으로 또는 요법에서 다른 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 면역접합체는 화학요법제와 같은 적어도 하나의 추가 치료제와 공동 투여될 수 있다. 이러한 병용 요법은 병용 투여 (2개 이상의 치료제가 동일하거나 별도의 제형에 포함되는 경우) 및 개별 투여를 포함하며, 이 경우 면역접합체의 투여는 추가 치료제 및/또는 보조제의 투여 전, 동시 및/또는 후에 일어날 수 있다. 면역접합체는 또한 방사선 요법과 함께 사용할 수 있다.

[0664] 본 발명의 면역접합체 (및 임의의 추가 치료제)는 비경구, 폐내 및 비강내를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있고, 국소 치료가 필요한 경우 병변내 투여가 가능하다. 비경구 주입에는 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여가 포함된다. 투여는 임의의 적절한 경로, 예를 들어, 부분적으로는 투여가 단기인지

만성인지에 따라 정맥내 또는 피하 주사와 같은 주사에 의해 이루어질 수 있다. 다양한 시점에 걸친 단일 또는 다중 투여, 볼루스 투여 및 펄스 주입을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 투여 스케줄이 본원에서 고려된다.

[0665] 면역접합체는 아테졸리주맙, 더발루맙, 및 아벨루맙, 이들의 바이오시밀러, 및 이들의 바이오베터에 사용되는 투여 요법과 같은 임의의 적합한 투여 요법을 사용하여 임의의 치료 유효량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 방법은 대상체에게 약 100 ng/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량을 제공하도록 면역접합체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 면역접합체 용량은 약 5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 10 µg/kg 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 100 µg/kg 내지 약 1 mg/kg의 범위일 수 있다. 면역접합체 용량은 약 100, 200, 300, 400, 또는 500 µg/kg일 수 있다. 면역접합체 용량은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg/kg일 수 있다. 면역접합체 용량은 또한 특정 접합체 뿐만 아니라 치료되는 암의 유형 및 중증도에 따라 이러한 범위를 벗어날 수 있다. 투여 빈도는 주 1회 투여 내지 다중 투여, 또는 더 빈번한 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역접합체는 1개월에 약 1회 내지 1주에 약 5회 투여된다. 일부 구현예에서, 면역접합체는 주 1회 투여된다.

[0666] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암을 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료 유효량의 면역접합체 (예를 들어, 상기 기재된 바와 같은 조성물로서)를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 대상체는 예방될 특정 암에 취약하다.

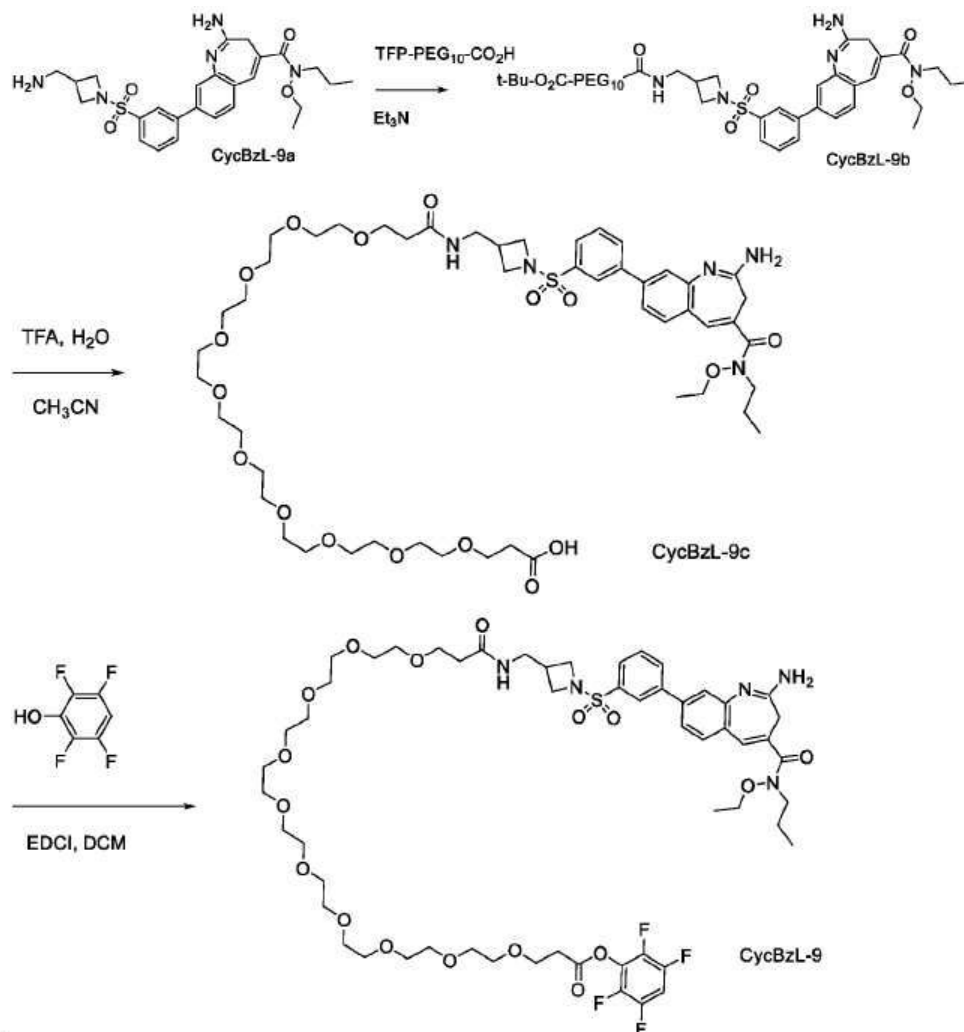
[0667] 본 발명의 일부 구현예는 상기 기재된 바와 같은 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 유방암이다. 유방암은 유방의 다양한 부위에서 발생할 수 있으며, 다양한 상이한 유형의 유방암이 특성화되었다. 예를 들어, 본 발명의 면역접합체는 제자리 도관 암종; 침윤성 도관 암종 (예를 들어, 관상 암종, 수질 암종, 점액성 암종, 유두 암종, 또는 유방의 낭상 암종); 제자리 소엽 암종; 침윤성 소엽 암종; 염증성 유방암; 및 삼중 음성 (에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 과잉의 HER2 단백질에 대한 테스트 음성) 유방암과 같은 다른 형태의 유방암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 유방암을 치료하는 방법은 PD-L1, 또는 PD-L1을 과발현하는 종양에 결합할 수 있는 항체 작제물 (예를 들어, 이의 아벨루맙)을 함유하는 면역접합체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0668] 일부 구현예에서, 암은 TLR7 및/또는 TLR8에 의해 유도된 전염증 반응에 민감하다.

[0669] 일부 구현예에서, 치료 유효량의 면역접합체는 자궁경부암, 자궁내막 암, 난소암, 전립선암, 췌장암, 식도암, 방광암, 요로암, 요상피 암종, 폐암, 비-소세포 폐암, 메르켈 세포 암종, 결장암, 결장직장암, 위암, 또는 유방암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 메르켈 세포 암종 암은 전이성 메르켈 세포 암종일 수 있다. 유방암은 삼중 음성 유방암일 수 있다. 식도암은 위식도 접합부 선암종일 수 있다.

[0670] 실시예

[0671] 실시예 L-9 2,3,5,6-테트라플루오로페닐 1-(1-((3-(2-아미노-4-(에톡시(프로필)카르바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-일)페닐)설폰일)아제티딘-3-일)-3-옥소-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-테카옥사-2-아자헥사트리아콘탄-36-오에이트, CycBzL-9의 합성



[0672]

[0673]

tert-부틸 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[1-[3-[2-아미노-4-[에톡시(프로필)카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]페닐]설포닐아제티딘-3-일]메틸아미노]-3-옥소-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로파노에이트, CycBzL-9b의 제조

[0674]

DMF (2 mL) 중 2-아미노-8-[3-[3-(아미노메틸)아제티딘-1-일]설포닐페닐]-N-에톡시-N-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복스아미드, CycBzL-9a (270 mg, 431 μ mol, 1 eq, TFA)의 용액에 Et₃N (131 mg, 1.29 mmol, 180 μ L, 3 eq) 및 (2,3,5,6-테트라플루오로페닐)3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(3-tert-부톡시-3-옥소)-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로파노에이트, TFP-PEG₁₀-CO₂H (329 mg, 431 μ mol, 1 eq)를 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 35%-57%, 8분)로 정제하여 CycBzL-9b (270 mg, 243 μ mol, 56.45% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[0675]

3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[1-[3-[2-아미노-4-[에톡시(프로필)카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]페닐]설포닐아제티딘-3-일]메틸아미노]-3-옥소-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산, CycBzL-9c의 제조

[0676]

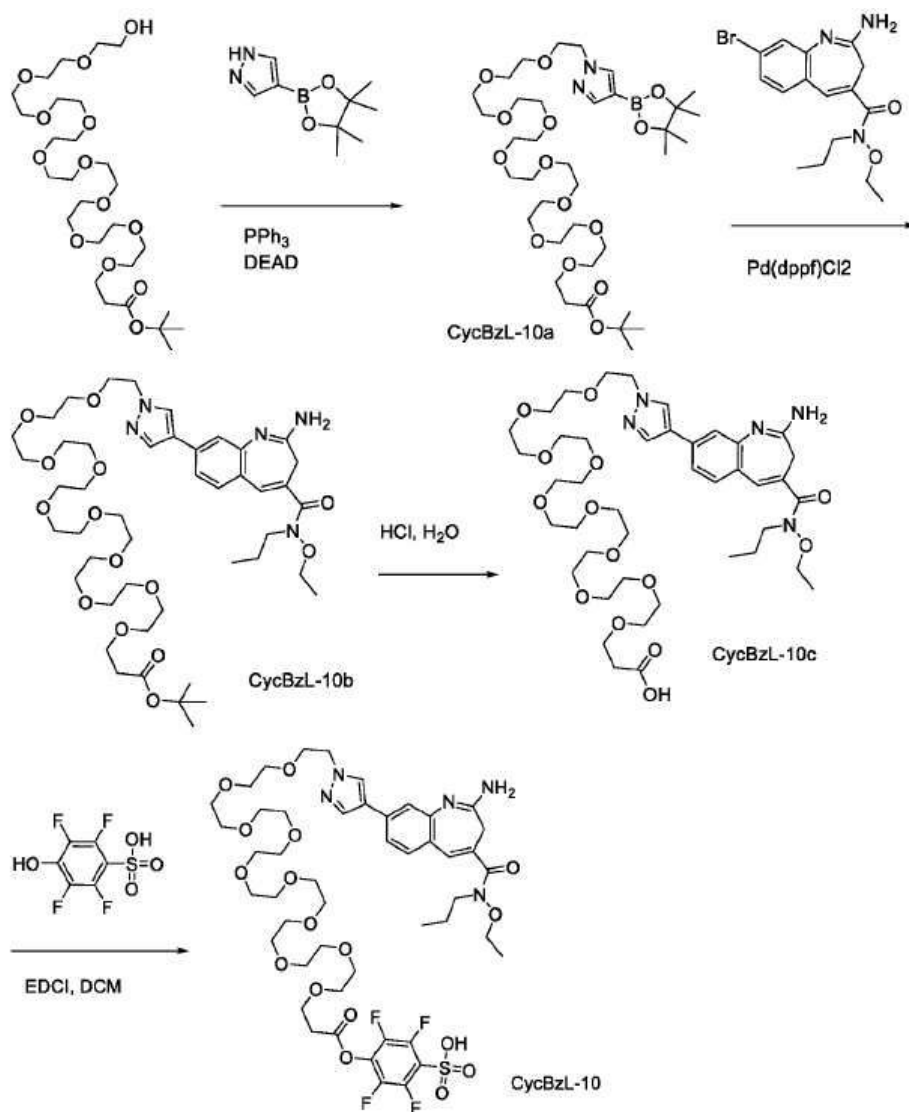
CH₃CN (2 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 CycBzL-9b (270 mg, 243 μ mol, 1 eq)의 용액에 TFA (222 mg, 1.95 mmol, 144 μ L, 8 eq)를 첨가한 다음, 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 물 (10 mL)로 희석한 다음 수상의 pH는 NaHCO₃의 수용액을 점진적으로 첨가하여 약 ~5로 조정하였고 DCM:i-PrOH=3:1 (10 mL x 3)로 추출하였고, 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m; 이동상: [물(0.2%TFA)-ACN]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 CycBzL-9c (50 mg, 47.52 μ mol, 19.51% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16-8.09 (m, 2H), 7.94-7.79 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 8.2 Hz,

2H), 3.79-3.69 (m, 4H), 3.66-3.49 (m, 40H), 3.32 (s, 2H), 3.18 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.48 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.78 (sxt, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0677] CycBzL-9의 제조

[0678] DCM (2 mL) 및 DMA (0.1 mL) 중 CycBzL-9c (50 mg, 72 μ mol, 1 eq, TFA)의 용액에 2,3,5,6-테트라플루오로페놀 (95 mg, 503 μ mol, 8 eq) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드, EDCI, CAS Reg. No. 1892-57-5 (140 mg, 700 μ mol, 10 eq)를 첨가한 다음 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 HPLC로 정제하여 CycBzL-9 (0.046 g, 0.038 mmol, 53%)를 얻었다. LC/MS [M+H] 1200.50 (계산됨); LC/MS [M+H] 1200.80 (관찰됨).

[0679] 실시예 1-10 4-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[2-아미노-4-[에톡시(프로필)카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]피라졸-1-일]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로파노일옥시]-2,3,5,6-테트라플루오로-벤젠술폰산, CycBzL-10의 합성



[0680]

[0681] tert-부틸 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-일]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로파노에이트, CycBzL-10a의 제조

[0682] THF (15 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1 g, 5.15 mmol, 1 eq)의 용액에 PPh_3 (1.35 g, 5.15 mmol, 1 eq) 및 DEAD (0.89 g, 5.15 mmol, 0.94 mL, 1 eq)를 0°C에서 첨가하였고 25°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음, tert-부틸 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로파노에이트 (3.02 g, 5.15 mmol, 1 eq)를 첨가한 다음 25°C

에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 20 mL로 희석하고 EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL * 3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=50/1 내지 에틸 아세테이트: MeOH = 10:1)로 정제하여 CycBzL-10a (3.5 g, 4.59 mmol, 89.04% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0683] tert-부틸 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[2-아미노-4-[에톡시(프로필)카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]피라졸-1-일]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로파노에이트, CycBzL-10b의 제조

[0684] CycBzL-10a (625 mg, 819 μ mol, 2.5 eq), 2-아미노-8-브로모-N-에톡시-N-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복스아미드 (120 mg, 328 μ mol, 1 eq), 물 (0.3 mL) 중 Na₂CO₃ (69.5 mg, 655 μ mol, 2 eq)의 용액 및 DMF (3 mL) 중 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드, Pd(dppf)Cl₂ (23.9 mg, 32.8 μ mol, 0.1 eq)의 혼합물을 탈기시킨 다음 5시간 동안 N₂ 하에서 120℃로 가열시켰다. 혼합물을 여과하고 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 prep-HPLC (TFA 조건; 컬럼: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μ m; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 35%-65%, 10분)로 정제하여 CycBzL-10b (300 mg, 290 μ mol, 88.4% 수율, TFA)를 황색 고체로서 얻었다.

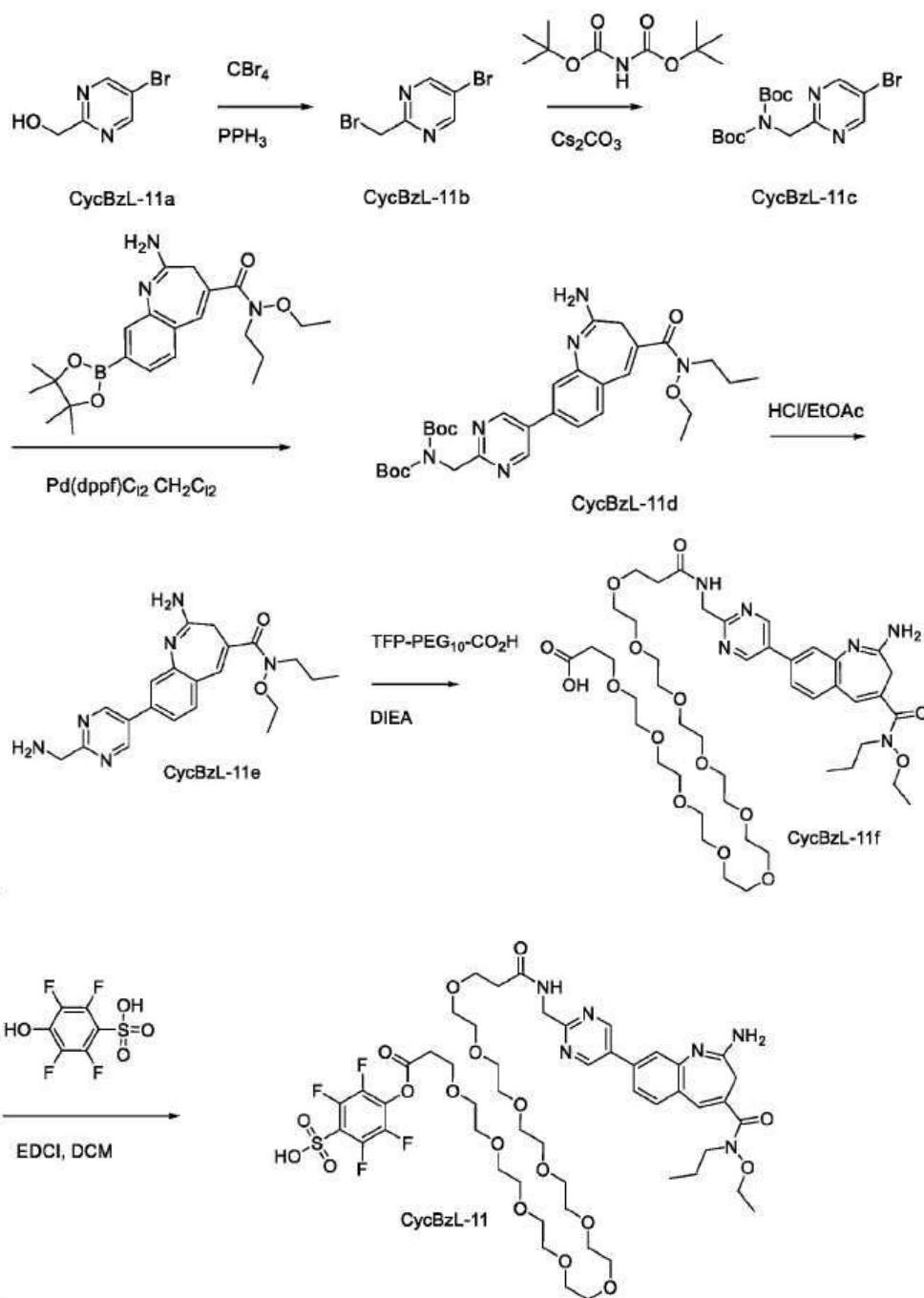
[0685] 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[2-아미노-4-[에톡시(프로필) 카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]피라졸-1-일]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산, CycBzL-10c의 제조

[0686] 물 (3 mL) 및 MeCN (0.5 mL) 중 CycBzL-10b (300 mg, 325 μ mol, 1 eq)의 용액에 HCl (12 M, 407 μ L, 15 eq)을 첨가한 다음, 80 ℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 CycBzL-10c (200 mg, 222 μ mol, 68.1% 수율, HCl)를 무색 오일로서 얻었다.

[0687] CycBzL-10의 제조

[0688] DCM (1 mL) 및 DMA (1 mL) 중 CycBzL-10c (80.0 mg, 88.7 μ mol, 1 eq, HCl) 및 나트륨;2,3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시-벤젠설포네이트 (119 mg, 443 μ mol, 5 eq)의 용액에 EDCI (84.9 mg, 443 μ mol, 5 eq)를 첨가한 다음, 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 prep-HPLC (TFA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 25%-50%, 8분)로 정제하여 CycBzL-10 (30 mg, 24.8 μ mol, 28.01% 수율, TFA)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.36 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.52 (m, 36H), 3.42 (s, 2H), 2.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (sxt, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC/MS [M+H] 1094.4 (계산됨); LC/MS [M+H] 1094.3 (관찰됨).

[0689] 실시예 L-11 4-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[5-[2-아미노-4-[에톡시(프로필) 카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]피리미딘-2-일]메틸아미노]-3-옥소-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로파노일옥시]-2,3,5,6-테트라플루오로-벤젠설포산, CycBzL-11의 합성



5-브로모-2-(브로모메틸)피리미딘, CycBzL-11b의 제조

THF (10 mL) 중 (5-브로모피리미딘-2-일)메탄올, CycBzL-11a (300 mg, 1.59 mmol, 1.0 eq)의 용액에 PPh_3 (499 mg, 1.90 mmol, 1.2 eq) 및 CBr_4 (631 mg, 1.90 mmol, 1.2 eq)를 1 부분으로 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 수상을 에틸 아세테이트 (10 mL*3)로 추출하고, 조합된 유기상을 염수 (10 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0, 8/1)로 정제하여 CycBzL-11b (290 mg, 1.15 mmol, 72.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 2H), 4.59 (s, 2H).

tert-부틸 N-[(5-브로모피리미딘-2-일)메틸]-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트, CycBzL-11c의 제조

DMF (3 mL) 중 CycBzL-11b (290 mg, 1.15 mmol, 1.0 eq) 및 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐카르바메이트 (250 mg, 1.15 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (562 mg, 1.73 mmol, 1.5 eq)을 부분적으로 20℃에서 N_2 하에

첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고 수상을 에틸 아세테이트 (5 mL*3)로 추출하고, 조합된 유기상을 염수 (5 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0, 5/1)로 정제하여 CycBzL-11c (350 mg, 901 μ mol, 78.3% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 1.48 (s, 18H).

[0696] tert-부틸 N-[[5-[2-아미노-4-[에톡시(프로필)카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]피리미딘-2-일]메틸]-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트, CycBzL-11d의 제조

[0697] 디옥산 (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 CycBzL-11c (184 mg, 473 μ mol, 1.0 eq) 및 2-아미노-N-에톡시-N-프로필-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복사미드 (195 mg, 474 μ mol, 1.0 eq)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19.3 mg, 23.7 μ mol, 0.05 eq) 및 K₂CO₃ (163 mg, 1.18 mmol, 2.5 eq)을 1 부분으로 N₂ 하에 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 2시간 동안 N₂ 하에 90℃로 가열시켰다. 디옥산 (10 mL)을 진공에서 제거하고 물 (20 mL)을 첨가하고 수상을 에틸 아세테이트 (10 mL*3)로 추출하고, 조합된 유기상을 염수 (10 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1, 0/1 내지 에틸 아세테이트/메탄올=10/1)로 정제하여 CycBzL-11d (280 mg, 470.83 μ mol, 99.35% 수율)를 회색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.08 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0698] 2-아미노-8-[2-(아미노메틸)피리미딘-5-일]-N-에톡시-N-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복사미드, CycBzL-11e의 제조

[0699] EtOAc (5 mL) 중 CycBzL-11d (20.0 mg, 33.6 μ mol, 1.0 eq)의 용액에 HCl/EtOAc (4 M, 8.41 μ L, 1.0 eq)를 1 부분으로 20℃에서 N₂ 하에 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 CycBzL-11e (6.2 mg, 9.84 μ mol, 29.2% 수율, 98.8% 순도, 2TFA)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.22 (s, 2H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS [M+H]⁺ 395.2 (계산됨); LC/MS [M+H]⁺ 395.1 (관찰됨).

[0700] 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[5-[2-아미노-4-[에톡시(프로필)카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]피리미딘-2-일]메틸아미노]-3-옥소-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산, CycBzL-11f의 제조

[0701] DMF (0.5 mL) 중 CycBzL-11e (70 mg, 149 μ mol, 1.0 eq, 2HCl) 및 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-옥소-3-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산 (127 mg, 179 μ mol, 1.2 eq)의 혼합물에 DIEA (77.4 mg, 599 μ mol, 104 μ L, 4.0 eq)를 1 부분으로 25℃에서 N₂ 하에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μ m; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN]; B%: 12%-39%, 5.5분)로 정제하여 CycBzL-11f (50.0 mg, 53.4 μ mol, 35.7% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.14 (s, 2H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85-3.71 (m, 8H), 3.69-3.58 (m, 38H), 3.47 (s, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

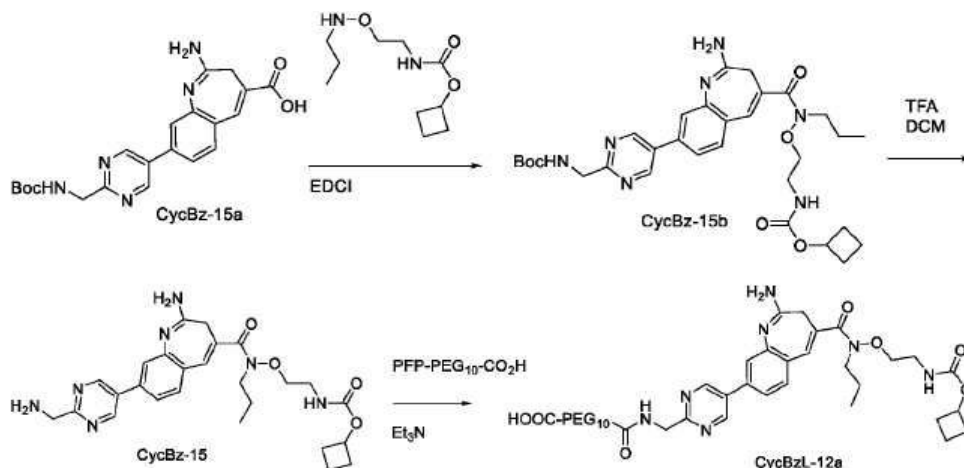
[0702] CycBzL-11의 제조

[0703] DCM (2 mL) 및 DMA (0.5 mL) 중 CycBzL-11f (60 mg, 61.7 μ mol, 1.0 eq, HCl) 및 (2,3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시-페닐)설포닐옥시나트륨 (99.3 mg, 370 μ mol, 6.0 eq)의 혼합물에 EDCI (71.0 mg, 370 μ mol, 6.0 eq)를 1 부분으로 25℃에서 N₂ 하에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과

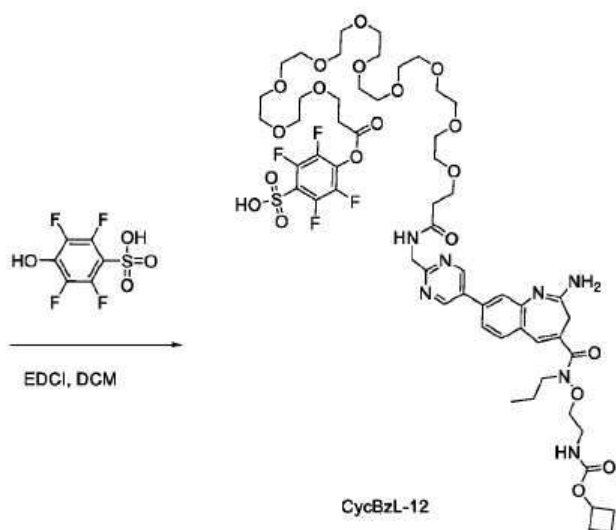
하고 여액을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN];B%: 20%-45%,8분)로 정제하여 CycBzL-11 (38.0 mg, 30.5 umol, 49.3% 수율, 93.3% 순도)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.11 (s, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85-3.75 (m, 5H), 3.70-3.57 (m, 38H), 3.47 (s, 2H), 2.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 4 Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS [M+H] 1163.3 (계산됨); LC/MS [M+H] 1163.3 (관찰됨).

[0704]

실시에 L-12 4-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[5-[2-아미노-4-[2-(사이클로부톡시- 카르보닐아미노)에톡시-프로필-카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]피리미딘-2-일]메틸아미노]-3-옥소-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로파노일옥시]-2,3,5,6-테트라플루오로-벤젠술포산, CycBzL-12의 합성



[0705]



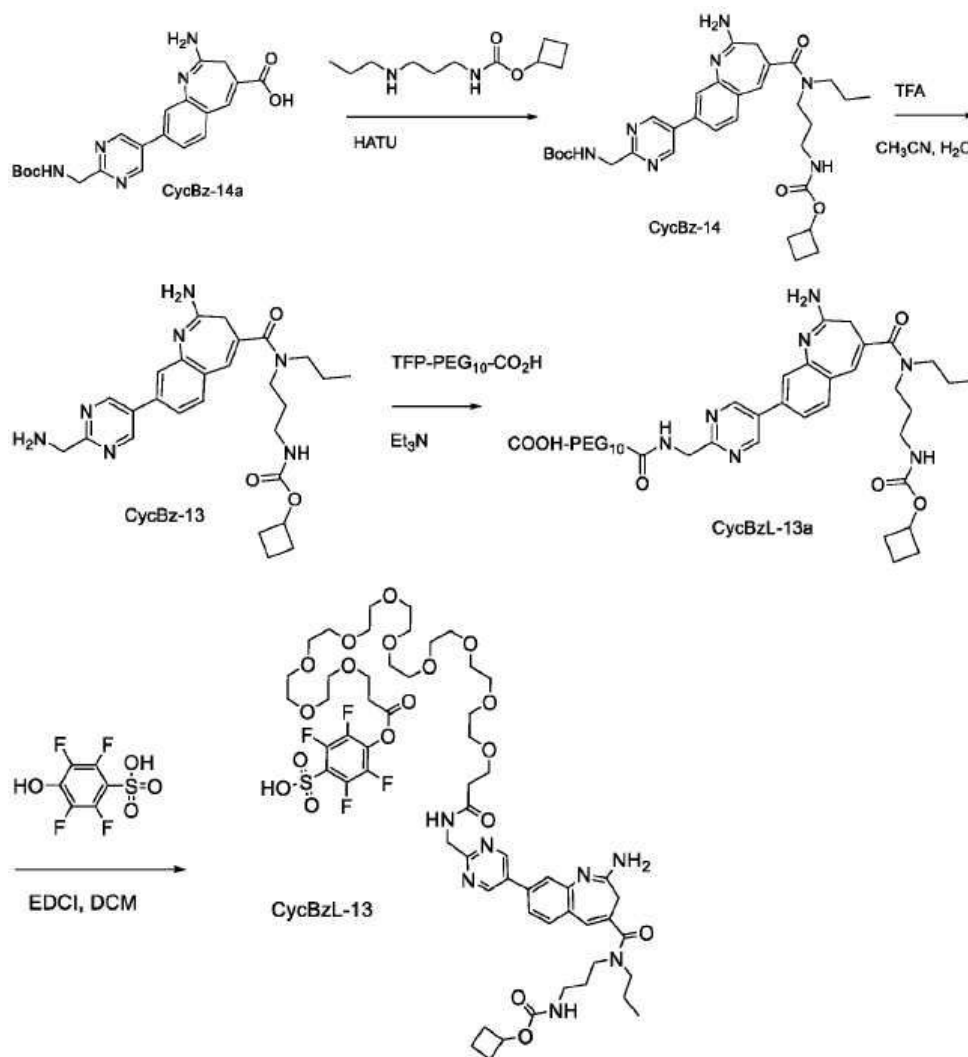
[0706]

[0707]

사이클로부틸 N-[2-[2-아미노-8-[2-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸] 피리미딘-5-일]-3H-1-벤즈아제핀-4-카르보닐]-프로필-아미노]옥시에틸]카르바메이트, CycBz-15b의 제조

[0708]

DCM (4 mL) 및 DMA (2 mL) 중 2-아미노-8-[2-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]피리미딘-5-일]-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복실산, CycBz-15a (250 mg, 611 umol, 1.0 eq) 및 사이클로부틸 N-[2-(프로필아미노-옥시)에틸]카르바메이트 (201 mg, 794 umol, 1.3 eq, HCl)의 혼합물에 EDCI (468 mg, 2.44 mmol, 4.0 eq)를 1 부분으로 25℃에서 N₂ 하에 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. DCM (4 mL)을 진공에서 제거하고, 물 (10 mL)을 첨가하고 수상을 에틸 아세테이트 (10 mL*3)로 추출하고, 조합된 유기상을 염수 (5 mL*2)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1, 0/1 내지 에틸 아세테이트/메탄올=10/1)로 정제하여 CycBz-15b (190 mg, 313 umol, 51.2% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ



[0716]

[0717]

사이클로부틸 N-[3-[[2-아미노-8-[2-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸] 피리미딘-5-일]-3H-1-벤즈아제핀-4-카르보닐]-프로필-아미노]프로필], CycBz-14의 제조

[0718]

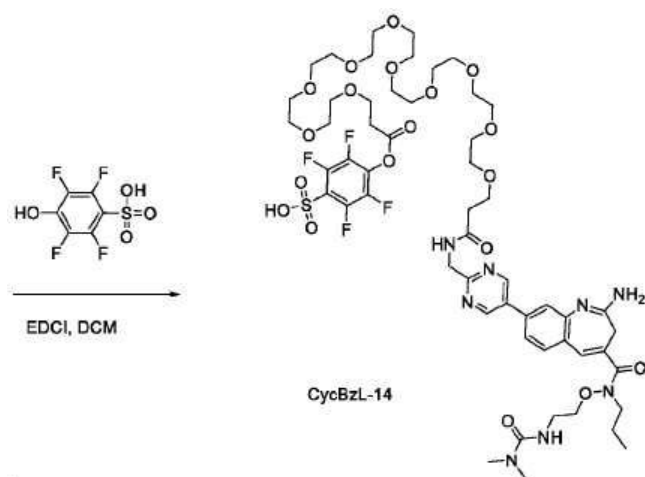
DMF (4 mL) 중 2-아미노-8-[2-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]피리미딘-5-일]-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복실산, CycBz-14a (0.25 g, 611 μ mol, 1.0 eq)의 혼합물에 Et₃N (185 mg, 1.83 mmol, 255 μ L, 3.0 eq), 사이클로부틸 N-[3-(프로필아미노)프로필]카르바메이트 (170 mg, 678 μ mol, 1.11 eq, HCl) 및 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄, HATU (232 mg, 611 μ mol, 1.0 eq)를 1 부분으로 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0, 3/1)로 정제하여 CycBz-14 (0.28 g, 462 μ mol, 75.71% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.04 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.84-4.84 (m, 1H), 4.64 (s, 4H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 0.90 (s, 3H). LC/MS [M+H] 606.3 (계산됨); LC/MS [M+H] 606.2 (관찰됨).

[0719]

사이클로부틸 N-[3-[[2-아미노-8-[2-(아미노메틸)피리미딘-5-일]-3H-1-벤즈아제핀-4-카르보닐]-프로필-아미노]프로필]카르바메이트, CycBz-13의 제조

[0720]

CH₃CN (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 CycBz-14 (0.26 g, 429 μ mol, 1.0 eq)의 혼합물에 TFA (489 mg, 4.29 mmol, 318 μ L, 10.0 eq)를 1 부분으로 25℃에서 첨가한 다음 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을



[0727]

[0728]

tert-부틸 ((5-(2-아미노-4-((2-(3,3-디메틸우레이도)에톡시)(프로필)카르바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-일)피리미딘-2-일)메틸)카르바메이트, CycBzL-14a의 제조

[0729]

DCM (3 mL) 및 DMA (1 mL) 중 2-아미노-8-[2-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]피리미딘-5-일]-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복실산, CycBzL-14a (250 mg, 611 μmol , 1 eq) 및 1,1-디메틸-3-[2-(프로필아미노옥시)에틸]우레아 (165 mg, 733 μmol , 1.2 eq, HCl)의 혼합물에 EDCI (468 mg, 2.44 mmol, 4 eq)를 첨가하고, 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 DCM을 제거하고, 잔류물을 물 (10mL)로 희석하고, 혼합물의 pH를 aq Na_2CO_3 으로 ~8로 조정하였다. 수상을 에틸 아세테이트 (10 mL*4)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수 (20 mL*1)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100-200 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0, 0/1, 에틸 아세테이트 /메탄올=1/0, 3/1)로 정제하여 CycBzL-14a (260 mg, 447.75 μmol , 73.33% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0730]

2-아미노-8-[2-(아미노메틸)피리미딘-5-일]-N-[2-(디메틸카르바모일아미노)에톡시]-N-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복사미드, CycBzL-14b의 제조

[0731]

EtOAc (3.00 mL) 중 CycBzL-14a (130 mg, 224 μmol , 1 eq)의 용액에 HCl/EtOAc (4 M, 3.00 mL, 53.60 eq)를 첨가한 다음, 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 CycBzL-14b (115 mg, 207.77 μmol , 92.81% 수율, 2HCl)를 밝은 적색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.22 (s, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC/MS [M+H] 481.3 (계산됨); LC/MS [M+H] 481.1 (관찰됨).

[0732]

3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[5-[2-아미노-4-[2-(디메틸카르바모일아미노)에톡시-프로필-카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]피리미딘-2-일]메틸아미노]-3-옥소-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산, CycBzL-14c의 제조

[0733]

DMF (1.00 mL) 중 CycBzL-14b (65.0 mg, 117 μmol , 1 eq, 2HCl)의 용액에 Et_3N (48.0 mg, 470 μmol , 4 eq) 및 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-옥소-3-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산 (83.0 mg, 117 μmol , 1 eq)을 첨가한 다음, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 혼합물의 pH를 점진적으로 TFA를 첨가하여 약 6으로 조정하고 MTBE (10 mL)로 추출하고-폐기하였고, 수상을 DCM:i-PrOH = 3:1 (20 mL x 3)로 추가 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 CycBzL-14c (95 mg, 93.03 μmol , 79.22% 수율)를 밝은 황색 오일로서 얻었다.

[0734]

CycBzL-14의 제조

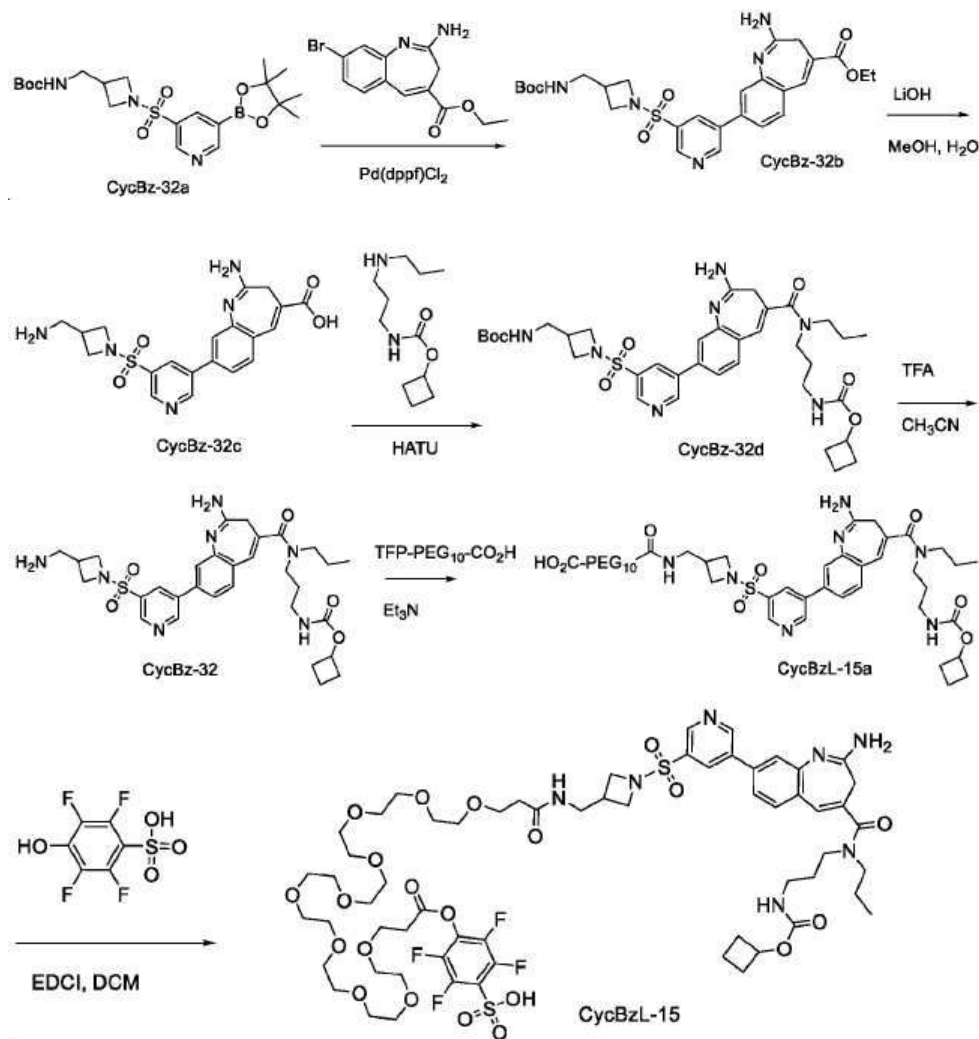
[0735]

DCM (2.00 mL) 및 DMA (0.10 mL) 중 CycBzL-14c (90.0 mg, 88.1 μmol , 1 eq) 및 (2,3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시-페닐)설포닐옥시나트륨 (95.0 mg, 353 μmol , 4 eq)의 용액에 EDCI (68.0 mg, 353 μmol , 4 eq)를 첨가하고, 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 여과하였다. 잔류물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex

Synergi C18 150*25*10um; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 5%-35%, 8분)로 정제하여 CycBzL-14 (51 mg, 37.41 umol, 42.45% 수율, TFA)를 밝은 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.10 (s, 2H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 36H), 3.45 (s, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 2.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS [M+H] 1249.5 (계산됨); LC/MS [M+H] 1249.6 (관찰됨).

[0736]

실시예 L-15 4-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[1-[5-[2-아미노-4-[3-(사이클로부톡시카르보닐아미노)프로필-프로필-카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]-3-피리딜]설포닐]아제티딘-3-일]메틸아미노]-3-옥소-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로파노일옥시]-2,3,5,6-테트라플루오로-벤젠술포산, CycBzL-15의 합성



[0738]

[0739]

에틸 2-아미노-8-(5-((3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸) 아제티딘-1-일)설포닐)피리딘-3-일)-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복실레이트, CycBz-32b의 제조

[0740]

디옥산 (50 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 tert-부틸 N-[[1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]설포닐]아제티딘-3-일]메틸]카르바메이트, CycBz-32a (5 g, 11.0 mmol, 1 eq) 및 에틸 2-아미노-8-브로모-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복실레이트 (3.41 g, 11.0 mmol, 1 eq)의 용액에 K₂CO₃ (3.05 g, 22.1 mmol, 2 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂ (403 mg, 551 umol, 0.05 eq)를 25℃에서 N₂ 하에 첨가한 다음, 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 CycBz-32b를 얻어 이를 CH₃CN으로 25℃에서 15분 동안 분쇄하여 CycBz-32b (5.5 g, 9.90 mmol, 89.75% 수율)를 회색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.04-6.85 (m, 3H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.58-3.52(m, 2H), 2.99-2.85 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 12H).

[0741] 2-아미노-8-(5-((3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)아제티딘-1-일)설폰닐)피리딘-3-일)-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복실산, CycBz-32c의 제조

[0742] MeOH (40 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 CycBz-32b (3.2 g, 5.76 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH.H₂O (725 mg, 17.3 mmol, 3 eq)를 첨가한 다음, 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 혼합물의 pH를 HCl (12 M)로 0℃에서 약 5로 조정된 다음 여과하고, 필터 케이크를 감압 하에서 건조시켜 미정제 생성물을 제공하고 이를 CH₃CN으로 25℃에서 20분 동안 분쇄하여 CycBz-32c (2.7 g, 5.12 mmol, 88.86% 수율)를 회색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.34 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 3.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.59-3.49 (m, 4H), 2.90 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56-2.54 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

[0743] 사이클로부틸 N-[3-[[2-아미노-8-[5-[3-((tert-부톡시카르보닐)아미노) 메틸]아제티딘-1-일]설폰닐-3-피리딘]-3H-1-벤즈아제핀-4-카르보닐]-프로필-아미노]프로필]카르바메이트, CycBz-32d의 제조

[0744] DMF (10.0 mL) 중 CycBz-32c (400 mg, 758 umol, 1 eq)의 용액에 HATU (317 mg, 834 umol, 1.1 eq), DIEA (490 mg, 3.79 mmol, 660 uL, 5 eq) 및 사이클로부틸 N-[3-(프로필아미노)프로필]카르바메이트 (380 mg, 1.52 mmol, 2 eq, HCl)를 첨가하고, 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL x 3)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (ISCO®; 1 g SepaFlash® Silica Flash Column, 용리제 0~30% 에틸 아세테이트/MeOH @ 35 mL/분)로 정제하여 CycBz-32d (340 mg, 469.69 umol, 61.95% 수율)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 3.90 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.32 (br s, 2H), 3.22-3.02 (m, 4H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.35-2.01 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.77-1.47 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.05-0.76 (m, 3H).

[0745] 사이클로부틸 N-[3-[[2-아미노-8-[5-[3-(아미노메틸)아제티딘-1-일]설폰닐-3-피리딘]-3H-1-벤즈아제핀-4-카르보닐]-프로필-아미노]프로필]카르바메이트, CycBz-32의 제조

[0746] CH₃CN (2.00 mL) 및 H₂O (1.00 mL) 중 CycBz-32d (340 mg, 470 umol, 1 eq)의 용액에 TFA (428 mg, 3.76 mmol, 278 uL, 8 eq)를 첨가한 다음, 80 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 여과하였다. 잔류물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex luna C18 100*40mm*5 um; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 5%-35%, 8분)로 정제하여 CycBz-32 (400 mg, 470 umol, 99.98% 수율, 2TFA)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.88-7.71 (m, 3H), 7.13 (br s, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 2H), 3.59-3.43 (m, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.12 (br d, J = 7.6 Hz, 4H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.37-2.12 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 4H), 1.78-1.43 (m, 4H), 1.05-0.83 (m, 3H). LC/MS [M+H] 624.3 (계산됨); LC/MS [M+H] 624.2 (관찰됨).

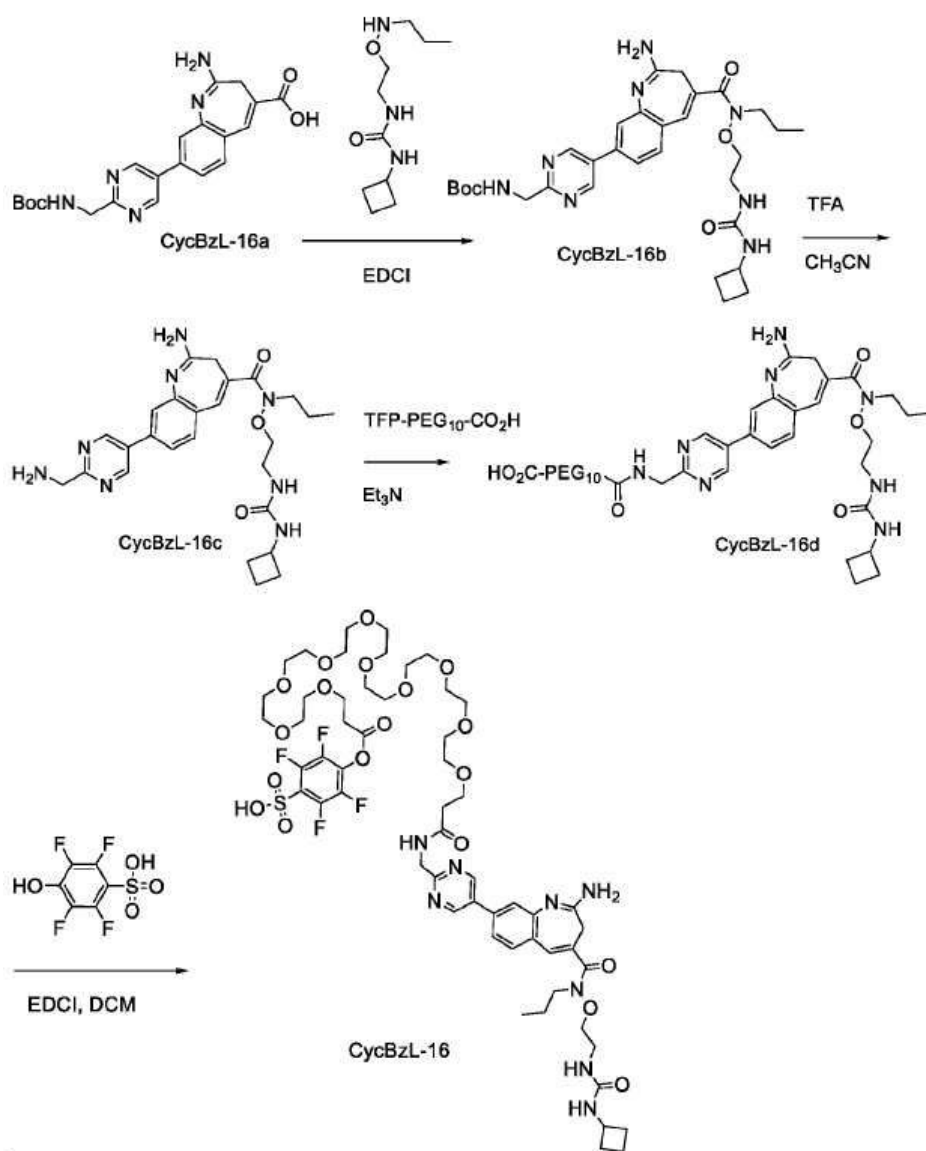
[0747] 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[1-[5-[2-아미노-4-[3-(사이클로부톡시카르보닐)아미노]프로필-프로필-카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]-3-피리딘]설폰닐]아제티딘-3-일]메틸아미노]-3-옥소-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산, CycBzL-15a의 제조

[0748] THF (2.00 mL) 중 CycBz-32 (200 mg, 235 umol, 1 eq, 2TFA)의 용액에 Et₃N (71.0 mg, 704 umol, 98.0 uL, 3 eq) 및 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-옥소-3-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산 (166 mg, 235 umol, 1 eq)을 첨가한 다음, 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 물 (10 mL)로 희석하고 혼합물의 pH를 TFA를 점진적으로 첨가하여 ~6 조정하고 MTBE (10 mL)로 추출하고-폐기하였고, 수상을 DCM:i-PrOH=3:1 (20 mL x 3)로 추가 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 CycBzL-15a (210 mg, 180.36 umol, 76.81% 수율)를 밝은 황

색 오일로서 얻었다.

[0749] CycBzL-15의 제조

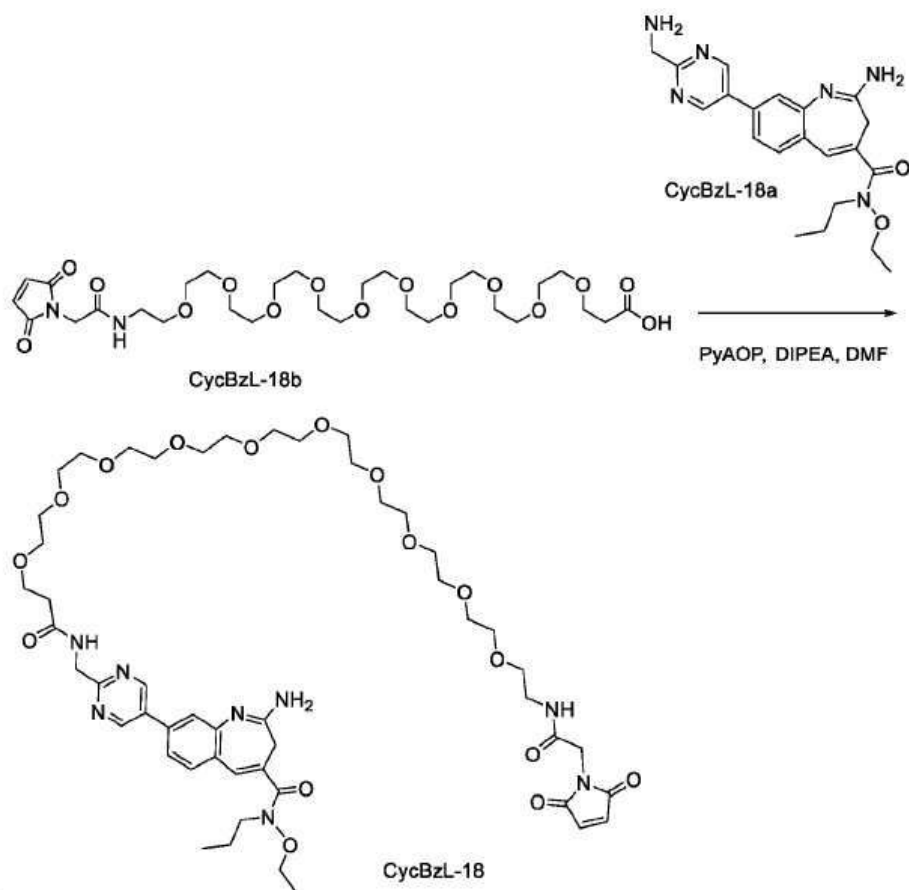
[0750] DCM (4.00 mL) 및 DMA (0.20 mL) 중 CycBzL-15a (210 mg, 180 μ mol, 1 eq) 및 2,3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시-벤젠술폰산 (178 mg, 721 μ mol, 4 eq)의 용액에 EDCI (138 mg, 721 μ mol, 4 eq)를 첨가한 다음, 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 여과하였다. 잔류물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m; 이동상: [물(0.2%FA)-ACN]; B%: 15%-40%, 8분)로 정제하여 CycBzL-15 (98 mg, 68.13 μ mol, 37.77% 수율, FA)를 백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91-7.67 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 3.93 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.54-3.48 (m, 4H), 3.40 (br s, 2H), 3.25-3.08 (m, 4H), 2.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.29 (br t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.93-1.80 (m, 3H), 1.77-1.52 (m, 4H), 1.01-0.88 (m, 3H). LC/MS [M+H]⁺ 1392.5 (계산됨); LC/MS [M+H]⁺ 1392.3 (관찰됨).

[illegible]

[0752] 53

[0753] tert-부틸 ((5-(2-아미노-4-((2-(3-사이클로부틸우레이도)에톡시)(프로필)카르바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-일) 피리미딘-2-일)메틸)카르바메이트, CycBzL-16b의 제조

- [0754] DCM (2 mL) 및 DMA (2 mL) 중 2-아미노-8-[2-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸] 피리미딘-5-일]-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복실산, CycBzL-16a (250 mg, 611 μ mol, 1 eq) 1-사이클로부틸-3-[2-(프로필아미노옥시)에틸]우레아 (231 mg, 916 μ mol, 1.5 eq, HCl)의 용액에 EDCI (351 mg, 1.83 mmol, 3 eq)를 첨가하고, 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (20 mL * 2)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=50/1 내지 에틸 아세테이트: MeOH = 5:1)로 정제하여 CycBzL-16b (230 mg, 380 μ mol, 62.1% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.
- [0755] 2-아미노-8-[2-(아미노메틸)피리미딘-5-일]-N-[2-(사이클로부틸카르바모일아미노)에톡시]-N-프로필-3H-1-벤즈아제핀-4-카르복사미드, CycBzL-16c의 제조
- [0756] 물 (2 mL) 및 MeCN (2 mL) 중 CycBzL-16b (230 mg, 0.38 mmol, 1 eq)의 용액에 TFA (432 mg, 3.79 mmol, 0.28 mL, 10 eq)를 첨가한 다음, 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 물 (2 mL)로 희석하고 MTBE (3mL * 3)로 추출하고-폐기하였고, 수상을 감압 하에서 농축시켜 CycBzL-16c (230 mg, 371 μ mol, 97.8% 수율, TFA)를 갈색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.21 (s, 2H), 7.84-7.73 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.01-3.89 (m, 3H), 3.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.33 (br s, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS [M+H] 507.3 (계산됨); LC/MS [M+H] 507.2 (관찰됨).
- [0757] 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[5-[2-아미노-4-[2-(사이클로부틸 카르바모일아미노)에톡시]-프로필-카르바모일]-3H-1-벤즈아제핀-8-일]피리미딘-2-일]메틸아미노]-3-옥소-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산, CycBzL-16d의 제조
- [0758] THF (1 mL) 중 CycBzL-16c (100 mg, 136 μ mol, 1 eq, 2TFA) 및 3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-옥소-3-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산, TFP-PEG₁₀-CO₂H (96.2 mg, 0.14 mmol, 1 eq)의 용액에 Et₃N (41.3 mg, 0.41 mmol, 56.8 μ L, 3 eq)를 첨가한 다음, 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 TFA로 0℃에서 약 6으로 조정하고, EtOAc (5 mL 3회)로 추출고-폐기하였고, 수성을 DCM/i-PrOH (10 mL * 3, 3/1)로 추가 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물 CycBzL-16d (120 mg, 115 μ mol, 84.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었고 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0759] CycBzL-16의 제조
- [0760] DMA (0.5 mL) 및 DCM (1.5 mL) 중 CycBzL-16d (70 mg, 66.9 μ mol, 1 eq) 및 나트륨;2,3,5,6-테트라플루오로-4-하이드록시-벤젠설포네이트 (71.7 mg, 267 μ mol, 4 eq)의 용액에 EDCI (51.3 mg, 267 μ mol, 4 eq)를 첨가하고, 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 prep-HPLC (TFA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 15%-35%, 8분)로 정제하였다. 그 다음 잔류물을 prep-HPLC (TFA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 15%-35%, 8분)로 정제하여 HxBzL-13 (20 mg, 13.3 μ mol, 19.9% 수율, 2TFA)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.09 (s, 2H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.95 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68-3.57 (m, 38H), 3.45 (s, 2H), 2.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS [M+H] 1275.5 (계산됨); LC/MS [M+H] 1275.2 (관찰됨).
- [0761] 실시예 L-18 2-아미노-8-(2-(38-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피콜-1-일)-3,37-디옥소-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-데카옥사-2,36-디아자옥타트리아코넬)피리미딘-5-일)-N-에톡시-N-프로필-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복사미드, CycBzL-18의 합성



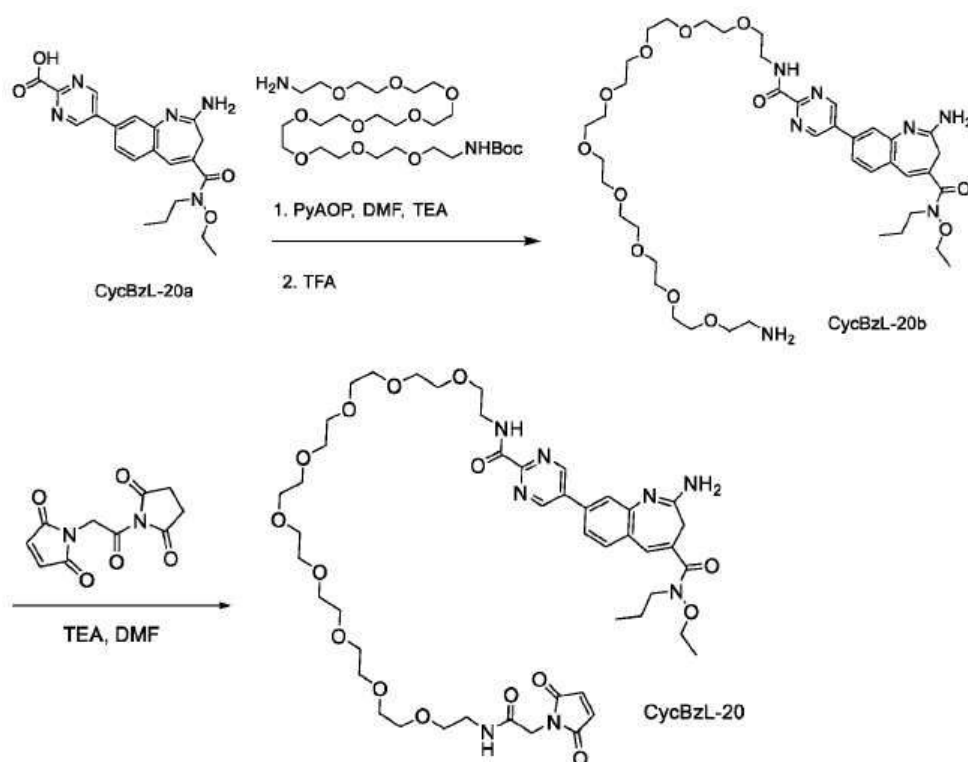
[0762]

[0763]

2-아미노-8-(2-(아미노메틸)피리미딘-5-일)-N-에톡시-N-프로필-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복사미드, CycBzL-18a (0.0283 g, 0.072 mmol, 1 eq.) 및 1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-데카옥사-3-아자헥사트리아콘탄-36-오산, CycBzL-18b (0.0478 g, 0.072 mmol, 1 eq.)를 디메틸포름아미드, DMF에 용해하였다. 디이소프로필에틸아민, DIPEA (0.075 mol, 0.43 mmol, 6 eq.), 이어서 ((7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트), PyAOP, CAS Reg. No. 156311-83-0 (0.091 g, 0.18 mmol, 2.4 eq.)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 교반한 다음, 농축하고 RP-HPLC로 정제하여 CycBzL-18 (0.0346 g, 0.033 mmol, 46%)을 얻었다. LC/MS [M+H] 1043.53 (계산됨); LC/MS [M+H] 1043.84 (관찰됨).

[0764]

실시예 L-20 2-아미노-8-(2-((1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-6,9,12,15,18,21,24,27,30-노나옥사-3-아자도트리아콘탄-32-일)카르바모일)피리미딘-5-일)-N-에톡시-N-프로필-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복사미드, CycBzL-20의 합성



[0765]

[0766]

2-아미노-8-(2-((29-아미노-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사노나코실)카르바모일)피리미딘-5-일)-N-에톡시-N-프로필-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복사미드, CycBzL-20b의 제조

[0767]

DMF (0.5 ml) 중 5-(2-아미노-4-(에톡시(프로필)카르바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-일)피리미딘-2-카르복실산, CycBzL-20a (0.0106 g, 0.026 mmol, 1 eq) 및 tert-부틸 (29-아미노-3,6,9,12,15,18,21,24,27-노나옥사노나코실)카르바메이트 (0.014 g, 0.026 mmol, 1 eq)의 용액에 triethylamine, TEA (36 μ l, 0.26 mmol, 10 eq), 이어서 (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, PyAOP, CAS Reg. No. 156311-83-0 (0.013 g, 0.026 mmol, 1 eq)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 교반하고 LC/MS로 모니터링하였다. 반응을 농축하고 prep-HPLC로 정제하여 tert-부틸 (1-(5-(2-아미노-4-(에톡시(프로필)카르바모일)-3H-벤조[b]아제핀-8-일)피리미딘-2-일)-1-옥소-5,8,11,14,17,20,23,26,29-노나옥사-2-아자헨트리아콘탄-31-일)카르바메이트를 얻었고, 이것을 그 다음 TFA에 용해하고 농축시켜 CycBzL-20b (17.1 mg, 0.020 mmol, 77%)를 얻었다. LC/MS [M+H] 848.5 (계산됨); LC/MS [M+H] 848.8 (관찰됨).

[0768]

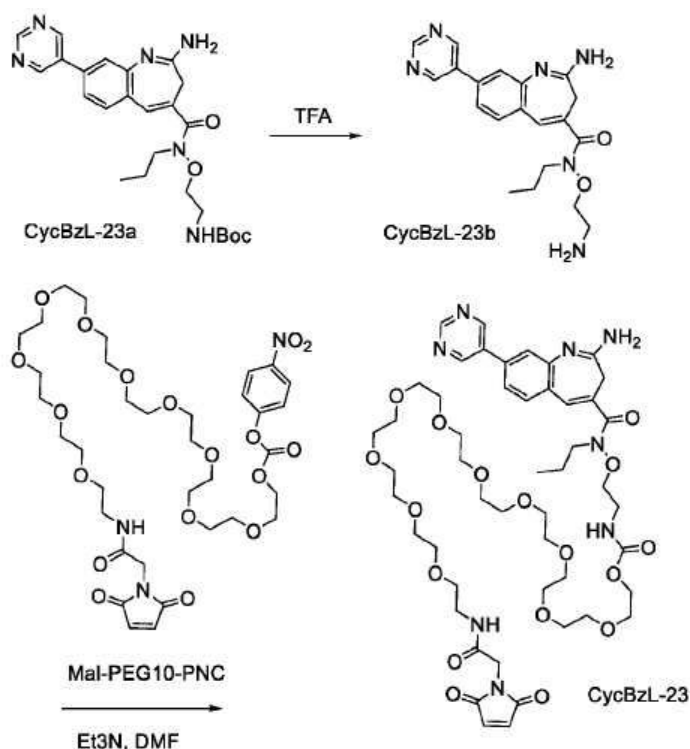
CycBzL-20의 제조

[0769]

DMF (0.5 ml) 중 CycBzL-20b (17.1 mg, 0.020 mmol, 1.33 eq)의 용액에 TEA (28 μ l, 0.20 mmol, 13.3 eq) 이어서 N-(α -말레이미도아세톡시)숙신이미드 에스테르 (3.8 mg, 0.015 mmol, 1 eq)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 교반하고 LC/MS로 모니터링한 다음, 농축하고 prep-HPLC로 정제하여 CycBzL-20 (8.5 mg, 0.0086 mmol, 57%)을 얻었다. LC/MS [M+H] 985.5 (계산됨); LC/MS [M+H] 985.6 (관찰됨).

[0770]

실시에 L-23 1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-테카옥사-3-아자헨타트리아콘탄-35-일(2-((2-아미노-N-프로필-8-(피리미딘-5-일)-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복사미도)옥시)에틸)카르바메이트, CycBzL-23의 합성



[0771]

[0772]

2-아미노-N-(2-아미노에톡시)-N-프로필-8-(피리미딘-5-일)-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복사미드, CycBzL-23b의 제조

[0773]

tert-부틸 (2-((2-아미노-N-프로필-8-(피리미딘-5-일)-3H-벤조[b]아제핀-4-카르복사미도)옥시)에틸)카르바메이트, CycBzL-23a (5.1 mg, 0.011 mmol, 1 eq)를 100 μ l TFA에 현탁시켰다. 30분 후, 용액을 농축시켜 CycBzL-23b를 TFA 염으로서 얻었다 (7.4 mg, 0.012 mmol, 100%). LC/MS [M+H]⁺ 381.2 (계산됨); LC/MS [M+H]⁺ 381.3 (관찰됨).

[0774]

CycBzL-23의 제조

[0775]

DMF (0.5 ml) 중 CycBzL-23b (7.4 mg, 0.012 mmol, 1 eq)의 용액에 트리에틸아민 (13.5 μ l, 0.097 mmol, 8 eq) 및 1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-테카옥사-3-아자펜타트리온-35-일 (4-니트로페닐) 카보네이트, Mal-PEG10-PNC (15.6 mg, 0.019 mmol, 1.6 eq)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 교반하고 LC/MS로 모니터링하였다. 아민 출발 물질의 소모시, 반응을 농축하고 prep-HPLC로 정제하여 CycBzL-23을 얻었다. LC/MS [M+H]⁺ 1045.5 (계산됨); LC/MS [M+H]⁺ 1045.8 (관찰됨).

[0776]

실시에 201 면역접합체 (IC)의 제조

[0777]

라이신-접합 면역접합체를 제조하기 위해, 항체는 G-25 SEPHADEXTM 탈염 컬럼 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 또는 ZebaTM 스핀 탈염 컬럼 (Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 pH 8.3에서 100 mM 붕산, 50 mM 염화나트륨, 1 mM 에틸렌디아민테트라아세트산을 함유하는 접합 완충액으로 완충액 교환된다. 그 다음 완충액을 사용하여 용출액을 각각 약 1-10 mg/ml의 농도로 조정된 다음 멸균 여과한다. 항체를 20-30°C로 예열하고 5 내지 20 mM의 농도로 디메틸설폭사이드 (DMSO) 또는 디메틸아세트아미드 (DMA)에 용해된 화학식 II의 8-사이클릴-2-아미노벤조아제핀-링커 (CycBzL) 화합물인 테트라플루오로페닐 (TFP) 또는 설포닉 테트라플루오로페닐 (설포TFP)에 스테르의 2 내지 20 (예를 들어, 7 내지 10) 몰 당량과 빠르게 혼합한다. 반응을 30°C에서 약 16시간 동안 진행되도록 하고 면역접합체 (IC)는 pH 7.2의 인산염 완충 식염수 (PBS)에서 평형화된 2개의 연속적인 G-25 탈염 컬럼 또는 ZebaTM 스핀 탈염 컬럼을 실행하여 반응물로부터 분리되어 표 3a 및 3b의 면역접합체 (IC)를 제공한다. 보조제-항체 비율 (DAR)은 XEVOTM G2-XS TOF 질량 분석기 (Waters Corporation)에 연결된 ACQUITYTM UPLC H-class (Waters Corporation, Milford, MA)에서 C4 역상 컬럼을 사용하여 액체 크로마토그래피 질량 분석기 분석에 의해 결정된다.

[0778]

시스테인-접합 면역접합체를 제조하기 위해, 항체는 ZebaTM 스핀 탈염 컬럼 (Thermo Fisher Scientific)를 사용

하여 PBS, pH 7.2를 2 mM EDTA와 함유하는 접합 완충액으로 완충액 교환된다. 쇠간 디술피드는 2-4 몰 과잉의 트리스 (2-카르복시에틸) 포스핀 (TCEP) 또는 디티오프레이톨 (DTT)을 사용하여 37℃에서 30분 - 2시간 동안 환원된다. 과잉의 TCEP 또는 DTT는 접합 완충액으로 사전-평형화된 Zeba™ 스핀 탈염 컬럼을 사용하여 제거하였다. 완충액-교환 항체의 농도는 접합 완충액을 사용하여 대략 5 내지 20 mg/ml로 조정되고 멸균-여과되었다. 말레이미드-CycBzL 화합물은 어느 한쪽 디메틸설폭사이드 (DMSO) 또는 디메틸아세트아미드 (DMA)에 5 내지 20 mM의 농도로 용해되었다. 접합을 위해, 항체는 10 내지 20 몰 당량의 말레이미드-HxBzL과 혼합된다. 일부 경우에, 추가의 DMA 또는 DMSO 최대 20% (v/v)는 첨가되어 접합 완충액에서 말레이미드-CycBzL의 용해도를 개선하였다. 반응은 대략 30분 내지 4시간 동안 20℃에서 진행하게 된다. 생성된 접합체는 2개의 연속 Zeba™ 스핀 탈염 컬럼을 사용하여 미반응된 말레이미드-CycBzL로부터 정제된다. 컬럼은 인산염-완충 식염수 (PBS), pH 7.2로 사전-평형화된다. 보조제 대 항체 비율 (DAR)은 XEVO™ G2-XS TOF 질량 분석기 (Waters Corporation)에 연결된 ACQUITY™ UPLC H-class (Waters Corporation, Milford, MA)에서 C4 역상 컬럼을 사용하는 액체 크로마토그래피 질량 분석법 분석으로 추정된다.

[0779] 접합을 위해, 항체는 항체의 안정성 또는 항원 결합 특이성에 부정적인 영향을 미치지 않는 당업계에 공지된 수성 완충 시스템에 용해될 수 있다. 인산염 완충 식염수를 사용할 수 있다. CycBzL 화합물은 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이 적어도 하나의 극성 비양성자성 용매를 포함하는 용매계에 용해된다. 일부 이러한 양태에서, CycBzL은 pH 8의 Tris 완충액 (예를 들어, 50 mM Tris)에서 약 5 mM, 약 10 mM, 약 20 mM, 약 30 mM, 약 40 mM 또는 약 50 mM, 및 약 5 mM 내지 약 50 mM 또는 약 10 mM 내지 약 30 mM과 같은 범위의 농도로 용해된다. 일부 측면에서, 8-Het-2-아미노벤즈아제핀-링커 중간체는 DMSO(디메틸설폭사이드), DMA(디메틸아세트아미드), 아세트 니트릴, 또는 다른 적합한 쌍극성 비양성자성 용매에 용해된다.

[0780] 대안적으로 접합 반응에서, 증가 과량의 CycBzL 용액을 희석하고 항체 용액과 조합할 수 있다. CycBzL 용액은 적어도 하나의 극성 비양성자성 용매 및 적어도 하나의 극성 양성자성 용매로 적합하게 희석될 수 있으며, 그 예로는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올 및 아세트산을 포함한다. 항체에 대한 8-Het-2-아미노벤즈아제핀-링커 중간체의 몰 당량은 약 1.5:1, 약 3:1, 약 5:1, 약 10:1, 약 15:1, 또는 약 20:1, 및 약 1.5:1 내지 약 20:1 약 1.5:1 내지 약 15:1, 약 1.5:1 내지 약 10:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 15:1 또는 약 5:1 내지 약 10:1과 같은 범위일 수 있다. 반응은 LC-MS와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 완료에 대해 적절하게 모니터링될 수 있다. 접합 반응은 전형적으로 약 1시간 내지 약 16시간 범위에서 완료된다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물에 시약을 첨가하여 반응을 켜칠 수 있다. 항체 티올기가 8-Het-2-아미노벤즈아제핀-링커 중간체의 말레이미드와 같은 티올 반응성 기와 반응하는 경우, 미반응 항체 티올 기가 캡핑 시약과 반응할 수 있다. 적절한 캡핑 시약의 예는 에틸말레이미드이다.

[0781] 접합 후, 면역접합체를 정제하고, 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 크로마토포커싱, 한외여과, 원심 한외여과, 점선 흐름 여과, 및 이들의 조합과 같은, 그러나 이들로 제한되지 않는 당업계에 공지된 정제 방법에 의해 접합되지 않은 반응물 및/또는 접합체 응집체로부터 분리할 수 있다. 예를 들어, 정제는 면역접합체를, 예컨대 20 mM 석신산나트륨, pH 5에서 희석하는 것이 선행될 수 있다. 희석된 용액을 양이온 교환 컬럼에 적용한 후, 예를 들어, 적어도 10개의 컬럼 부피의 20 mM 석신산나트륨, pH 5로 세척한다. 접합체는 PBS와 같은 완충액으로 적절히 용출될 수 있다.

[0782] 실시예 202 HEK 리포터 분석

[0783] 인간 TLR7 또는 인간 TLR8을 발현하는 HEK293 리포터 세포는 Invivogen에서 구입했으며 세포 증식 및 실험을 위해 판매자 프로토콜을 따랐다. 간략하게, 세포는 10% FBS, 제오신(Zeocin) 및 블라스티시딘(Blasticidin)이 보충된 DMEM 중 5% CO₂에서 80-85% 합류까지 성장시켰다. 그 다음 세포를 HEK 검출 배지 및 면역자극 분자를 함유하는 기질과 함께 4x10⁴ 세포/웰로 96-웰의 평평한 플레이트에 접종하였다. 620-655 nm 파장에서 플레이트 판독기를 사용하여 활성을 측정하였다.

[0784] 실시예 203 시험관내 면역접합체 활성의 평가

[0785] 이 실시예는 본 발명의 면역접합체가 면역 활성화를 유도하는데 효과적이며, 따라서 암 치료에 유용하다는 것을 보여준다.

[0786] a) 인간 항원 제시 세포의 분리: 인간 골수 항원 제시 세포 (APC)는 CD14, CD16, CD40, CD86, CD123 및 HLA-DR

에 대한 단일클론 항체를 함유하는 ROSETTESEPT™ 인간 단핵구 풍부화 각테일 (Stem Cell Technologies, 밴쿠버, 캐나다)을 사용하여 밀도 구배 원심분리에 의해 건강한 헌혈자 (Stanford Blood Center, Palo Alto, California)로부터 얻은 인간 말초 혈액으로부터 음성으로 선택되었다. 미성숙 APC는 CD14, CD16, CD40, CD86, CD123, 및 HLA-DR에 대한 단일클론 항체를 함유하는 CD16 고갈 없이 EASYSEP™ 인간 단핵구 풍부화 키트 (Stem Cell Technologies)를 사용하여 음성 선택을 통해 >90% 순도로 후에 정제되었다.

[0787] b) 골수 APC 활성화 검정: 2×10^5 APC는 10% FBS, 100 U/mL 페니실린, 100 μ g/mL (밀리리터당 마이크로그램) 스트렙토마이신, 2mM L-글루타민, 피루브산나트륨, 비필수 아미노산, 및 표시된 경우, 다양한 농도의 비접합 (네이키드) 항체 및 본 발명의 면역접합체 (상기 실시예에 따라 제조됨)로 보충된 IMDM (Lonza)인 이스코브의 변형된 둘베코 배지를 함유하는 96-웰 플레이트 (Corning, Corning, NY)에서 인큐베이션된다. 무세포 상청액은 ELISA를 통해 18시간 후에 분석되어 염증유발 반응의 판독값으로 TNF α 분비를 측정한다.

[0788] c) PBMC 활성화 검정: 밀도 구배 원심분리에 의해 건강한 헌혈자 (Stanford Blood Center, Palo Alto, California)로부터 얻은 인간 말초 혈액으로부터 인간 말초 혈액 단핵 세포는 분리되었다. PBMC는 CEA-발현 종양 세포 (예를 들면 MKN-45, HPAF-II)와의 공동-배양에서 96-웰 플레이트 (Corning, Corning, NY)에 10:1 이펙터 대 표적 세포 비율로 인큐베이션되었다. 세포는 다양한 농도의 비접합 (네이키드) 항체 및 본 발명의 면역접합체 (상기 실시예에 따라 제조됨)로 자극되었다. 무세포 상청액은 제조사의 지침에 따라 LegendPlex™ 키트 (BioLegend®, San Diego, CA)를 사용하여 사이토카인 비드 어레이로 분석되었다.

[0789] d) 인간 종래의 수지상 세포의 분리: 밀도 구배 원심분리에 의해 건강한 혈액 공여자(Stanford Blood Center, Palo Alto, California)로부터 얻은 인간 말초 혈액으로부터 인간 종래의 수지상 세포(cDC)를 음성으로 선택하였다. 간략하게, 먼저 ROSETTESEP™ 인간 CD3 고갈 각테일(Stem Cell Technologies, Vancouver, Canada)을 사용하여 세포를 풍부화하여 세포 준비로부터 T 세포를 제거한다. 그 다음 cDC는 EASYSEP™ 인간 골수성 DC 풍부화 키트(Stem Cell Technologies)를 사용하여 음성 선택을 통해 추가로 풍부화된다.

[0790] e) cDC 활성화 검정: 8×10^4 APC를 10:1 효과기(cDC) 대 표적(종양 세포) 비율로 ISAC 표적 항원을 발현하는 종양 세포와 공동 배양하였다. 10% FBS 및 지시된 경우 다양한 농도의 표시된 본 발명의 면역접합체(상기 실시예에 따라 제조된 바와 같음)가 보충된 RPMI-1640 배지를 함유하는 96-웰 플레이트(Corning, Corning, NY)에서 세포를 인큐베이션하였다. 약 18시간의 밤새 인큐베이션 후, 무세포 상청액을 수집하고 BioLegend LEGENDPLEX 사이토카인 비드 어레이를 사용하여 사이토카인 분비(TNF α 포함)에 대해 분석하였다.

[0791] 골수성 세포 유형의 활성화는 상이한 골수성 집단이 활용되는 기재된 검정 외에 다양한 스크린 검정을 사용하여 측정될 수 있다. 이들은 하기를 포함할 수 있다: 건강한 공여자 혈액에서 분리된 단핵구, M-CSF 분화 대식세포, GM-CSF 분화 대식세포, GM-CSF+IL-4 단핵구 유래 수지상 세포, 건강한 공여자 혈액에서 분리된 종래의 수지상 세포(cDC), 및 면역억제 상태로 분극화된 골수 세포(골수 유래 억제 세포 또는 MDSC라고도 함). MDSC 분극화 세포의 예는 M2a M Φ (IL4/IL13), M2c M Φ (IL10/TGF β), GM-CSF/IL6 MDSC 및 종양 교육 단핵구(TEM)와 같은 면역억제 상태로 분화된 단핵구를 포함한다. TEM 분화는 종양 조건화 배지(예를 들어 786.O, MDA-MB-231, HCC1954)를 사용하여 수행될 수 있다. 원발성 종양 연관 골수 세포는 또한 해리된 종양 세포 현탁액에 존재하는 일차 세포를 포함할 수 있다(Discovery Life Sciences).

[0792] 기재된 골수 세포 집단의 활성화 평가는 면역접합체가 항체의 CDR 영역을 통해 결합할 수 있는 관심 항원을 발현하는 세포와의 공동 배양 또는 단일 배양으로 수행될 수 있다. 18 내지 48시간 동안 인큐베이션한 후, 활성화는 유동 세포측정을 사용하는 세포 표면 공동자극 분자의 상향조절에 의해 또는 분비된 염증유발 사이토카인의 측정에 의해 평가될 수 있다. 사이토카인 측정을 위해, 무세포 상청액을 수확하고 유동 세포측정을 사용하여 사이토카인 비드 어레이(예: Biolegend의 LegendPlex)로 분석한다.

[0793] 본 명세서에 인용된 간행물, 특허 출원, 및 특허를 포함한 모든 참고 문헌은 각 참고 문헌이 개별적으로 그리고 구체적으로 참고로 인용되는 것으로 표시되고 그 전체가 여기에 기재된 것처럼 동일한 정도로 참고로 인용된다.

도면

도면1a

결합제	서열 번호:	HCDR1	서열 번호:	HCDR2	서열 번호:	HCDR3	서열 번호:	LCDR1	서열 번호:	LCDR2	서열 번호:	LCDR3
1	1	SYAIS	24	VINPSAGST DYAQKFEQ	58	DLYPYVVVVAAGS YGMDEV	96	RASQGISYLA	129	AASSLOS	152	QOSYSTPIT
2	2	SYVMH	25	WNPNSDI AGYAKQFQ G	59	PSIVGAYDAFDI	97	RASQSISSWLA	129	AASSLOS	153	QOSYTPIT
3	3	RHLIH	26	WISPOHGV RNYAKQFQ G	60	ESVEGYFDL	98	RASQSISSYLN	129	AASSLOS	154	QQIFSTPLT
4	4	SHHMH	27	WVSPSHGL TGYAKQFQ G	61	DNWNVHDAFDI	99	RASQGISSYLA	130	GASNLQS	155	QOSYSTPLT
5	5	RFMH	28	WMSLNSGL TGYAKQFQ G	62	GTYNDAFDI	100	RASQTHSNYLN	129	AASSLOS	153	QOSYTPIT
6	6	SYVTH	29	WAKPSSGT TGYAKQFQ G	63	EQWLVNDAFDI	101	RASQSVDRNYVT	131	GASTRAT	156	QOSYTPYT
7	7	NYVTH	30	WNPNNGD VAGYAKQF QG	64	DSSGWMRNDAFDI	102	RASQGISQYLA	132	GASNLHS	157	QQTFTPLT
8	2	SYVMH	31	GIDPNSGGT NYAQKFEQ	65	SMEPTIFGDNAFDI	103	QASQIGNYLN	133	AASSLES	155	QOSYSTPLT
9	8	HYVMH	32	WNPNDSGS TGYAKQFQ G	66	ALFPYPFYYYMD V	104	RASQGHNDLG	134	SASNLQS	158	QQANSFPPT
10	9	GYVMH	33	WMSLNSGL TGYAKQFQ G	67	DRGWFDP	97	RASQSISSWLA	135	AASTLES	159	QOSYTPYS

도면1b

11	7	NYVH	34	WMNPGDV AGYADSFQ	64	DSSGWMRNDAFDI	102	RASQGISQVLA	132	GASNLHS	160	QQITHTPLT
12	10	NYMH	35	WISTYHGST NYAQKFOG	68	DARGYSGYDL	105	RASQHGNYLA	136	HASILET	161	QQSYSTPT
13	2	SYMH	25	WMNPSDIA GYAQKFOG	69	EGRHGEYLY	106	RASQHSYLN	129	AASSLOS	162	QQGSTPT
14	11	TYVH	36	WMNPTVY TGSQKFOG	70	EGWGSSGYFDY	107	QASQDISNYLN	129	AASSLOS	163	QQSTNPVT
15	12	SYALS	37	RIPAVGSVT YAKFOG	71	HLFTVFDYVGM DV	108	RASQGISNYLA	137	AATLOS	164	QQSYSAPT
16	1	SYAIS	38	GHFGTAN YAKFOG	72	GGYSYGSFQH	109	RASQGISNNLN	138	AATLOS	165	QQSYSTPT
17	13	RHYH	39	WMSPSSGIT GYAQKFOG	73	VRWSSDAFDI	98	RASQSISSYLN	129	AASSLOS	155	QQSYSTPLT
18	2	SYMH	40	WMTPTGN AGYAKFOQ G	74	EEWLGHFQH	110	RASQGISNGLS	137	AATLOS	166	QQSHSTPLT
19	14	SHYMH	41	WMNPSGN TG YAKFOQ G	75	ERFLGGMDV	111	RASQSITGWLA	129	AASSLOS	165	QQSYSTPT
20	15	DYMH	42	WMHPSGH TG YAKFOQ G	74	EEWLGHFQH	97	RASQSISSWLA	139	DATHLET	152	QQSYSTPT
21	14	SHYMH	43	WMNPSGH TGNAKFOQ G	76	GNWVDAFDI	112	RASQGRNDLA	137	AATLOS	155	QQSYSTPLT
22	16	GYTLH	44	WIDPSGVT SSAQKFOG	77	ESEVMAYFQH	113	QASQDISSYLN	140	AASSLOT	165	QQSYSTPT
23	9	GYMH	45	WISPSGVT DFTQKFOG	78	ESWSGEFDY	114	RASQSHTVYN	141	AASSLQG	165	QQSYSTPT

도면1c

24	17	NHYMH	46	WMNPNSGH TGQAQRFQG	79	EAVAGMDV	서열 번호:	LCDR1	서열 번호:	LCDR2	서열 번호:	LCDR3
25	9	GYVMH	25	WMNPNSDIA GYAQKFOG	80	DAWELLAFDI	98	RASQSISSYLN	129	AASSLQS	155	QQSYSTPLT
26	17	NHYMH	41	WMNPNSGN TGQAQKFG G	81	DRWDGDYVSA	115	RASQSVSTWLA	142	AASNLES	165	QQSYSTPYT
27	7	NYVIH	47	WMSPNGGN TGQAQKFG G	82	ESWELTGFDY	116	RASQSISSNWLA	143	DVSHLES	167	QQSYSTPFT
28	2	SYVMH	41	WMNPNSGN TGQAQKFG G	83	ERFAGGMDA	117	QASQGISNYLA	144	DASSLQS	155	QQSYSTPLT
29	18	NSVMH	48	WMDPSSGY TGSAAKFOG	84	DSGGAFDI	118	RASQSLSSSLA	131	GASTRAT	168	QQYSSPFT
30	19	TYVMH	49	WMNPNSAD TGQAERFOG	85	EVFEGMDV	119	RASEHIANWLA	145	GVSSLES	165	QQSYSTPYT
31	2	SYVMH	50	WLPSIGHA GYAQKFOG	86	EGYGGNYGN	120	RASQSVGSWVA	146	PASTLQS	155	QQSYSTPLT
32	2	SYVMH	51	WMNPNSGH TGQAQKFG G	87	EDFYGDFY	121	RASQSISSPWL	147	DASNLET	169	QQTYSTPFT
33	20	RHFIH	44	WIDPNSGVT SSAOKFOG	88	ELSRWGFY	122	RASQGISRYLA	137	AASTLQS	155	QQSYSTPLT
34	3	RHLLH	52	WISQHGVR NYAHKFOG	60	ESVEGYFDL	123	RASQTVSSNYLA	148	GASTRAS	170	QQYVTTPLT

도면1d

35	2	SYMH	53	MINPSGSTS YAKFQG	89	DIPTMIAGGFDL	98	RASQSISSYLN	129	AASSLQS	171	QQSFSTPLT
36	21	TFHS	38	GIPIFGTANY AQKFG	90	GGYSYGSFDY	97	RASQSISSWLA	147	DASNLET	172	QQSYSTPPT
37	22	SYGIN	41	WNPNNSGNT GYAKFQG	91	GSFPLVTIFGVGD V	109	RASQGISNNLN	150	ATSTLQS	165	QQSYSTPYT
38	2	SYMH	54	WISPRSGVTS YAKFQG	92	DLDYVRAFDI	124	RSSQGRNDLS	151	LASNHS	173	LQHNSYPLT
39	2	SYMH	55	WMDPNSGNT GYAKFQG	93	ESWGGYFDL	126	RASQSISSWLA	129	AASSLQS	165	QQSYSTPYT
40	23	NHYVH	56	WNPTGGIT GYAKFQG	94	DRTTYAFDI	97	RASQSISSWLA	149	DSSSLQT	174	QQSYSTPVT
41	14	SHYMH	43	WNPNNSGHT GNAKFG	76	GNWVDAFDI	125	RDSHSITTWLA	142	AASNLES	175	QHFYNTQYT
42	3	RHLLH	57	WVSPHGLTG YAPRFQG	95	VHGSQSDGMDV	127	RASQVIRNDLA	137	AATLQS	176	QQSLQYPSHF

도면2a

결합제	서열 번호:	HFV1	서열 번호:	HFV2	서열 번호:	HFV3	서열 번호:	HFV4
1	177	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGGTFS	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
2	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	197	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDAVYYCAI	202	WGQGLVT VSS
3	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
4	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
5	179	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTEN	192	WVRQAPGQG LEWMG	198	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDAVYYCTR	202	WGQGLVT VSS
6	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
7	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFT	193	WVRQAPGQG LEWLG	197	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDAVYYCAI	202	WGQGLVT VSS
8	180	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGNTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
9	181	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGHSFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
10	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFT	194	WVRQAPGQG LEWIG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS

도면2b

11	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	193	WVRQAPGQG LEWLG	197	RVTMTRDTSITVYMESSLR SEDAVYYCAI	202	WGQGLVT VSS
12	177	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGGTFS	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSITVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
13	182	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGPFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSITVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
14	183	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYRFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSITVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
15	184	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSKASGGTFS	192	WVRQAPGQG LEWMG	199	RVTITADESTAYMESSLRS EDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
16	184	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSKASGGTFS	192	WVRQAPGQG LEWMG	199	RVTITADESTAYMESSLRS EDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
17	185	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGDTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSITVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
18	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	195	WVRQAPGQG LEWVG	196	RVTMTRDTSITVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
19	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSITVYMESSLR SEDAVYYCAR	203	WGQGLVT VSS
20	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	200	RVTMTRDTSITVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS
21	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSITVYMESSLR SEDAVYYCAR	204	WGQGLVT VSS
22	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSITVYMESSLR SEDAVYYCAR	202	WGQGLVT VSS

도면2c

23	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	202	WGQGTTLVT VSS
24	185	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGDFTT	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	203	WGQGTTLVT VSS
25	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	202	WGQGTTLVT VSS
26	186	QVQLAQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	202	WGQGTTLVT VSS
27	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	202	WGQGTTLVT VSS
28	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	203	WGQGTTLVT VSS
29	187	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFS	192	WYRQAPGQG LEWMG	201	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAE	204	WGQGTMTVT VSS
30	188	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYPFS	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	203	WGQGTTLVT VSS
31	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	202	WGQGTTLVT VSS
32	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	202	WGQGTTLVT VSS
33	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	205	WGPQGTMTVT VSS
34	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKASGYTFT	192	WYRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTRDTSSTVYMESSLR SEDVAVYYCAR	206	WGRGTTLVT VSS

도면2d

35	188	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VCKASGYFIS	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTTRDTSTSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	206	WGRGTLVT VSS
36	184	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK VCKASGTFIS	192	WVRQAPGQG LEWMG	199	RVTTADESTSTAYMESSLRS EDTAVYYCAR	202	WGQGTTLVT VSS
37	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VCKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTTRDTSTSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	204	WGQGTMTVT VSS
38	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VCKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTTRDTSTSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	203	WGQGTTLVT VSS
39	189	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VCKASGYFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTTRDTSTSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	206	WGRGTLVT VSS
40	190	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VCKASGYTFI	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTTRDTSTSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	204	WGQGTMTVT VSS
41	178	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VCKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	196	RVTMTTRDTSTSTVYMESSLR SEDAVYYCAR	204	WGQGTMTVT VSS
42	191	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK VCKASGYTFT	192	WVRQAPGQG LEWMG	199	RVTTADESTSTAYMESSLRS EDTAVYYCAR	203	WGQGTTLVT VSS

도면3a

결함제	서열 번호:	FW1	서열 번호:	FW2	서열 번호:	FW3	서열 번호:	FW4
1	207	DIQMTQSPSSLASVGDRVTTT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYY C	217	EGGKTKVEI K
2	207	DIQMTQSPSSLASVGDRVTTT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYY C	217	EGGKTKVEI K
3	207	DIQMTQSPSSLASVGDRVTTT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYY C	217	EGGKTKVEI K
4	207	DIQMTQSPSSLASVGDRVTTT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYY C	217	EGGKTKVEI K
5	207	DIQMTQSPSSLASVGDRVTTT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYY C	217	EGGKTKVEI K
6	208	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS C	211	WYQKPGQAPRLLI Y	214	GIPARFSGSGTEFTLTITSSLQSEDFAVYY C	218	EGQKTKVEI K
7	207	DIQMTQSPSSLASVGDRVTTT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYY C	217	EGGKTKVEI K
8	207	DIQMTQSPSSLASVGDRVTTT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYY C	217	EGGKTKVEI K
9	207	DIQMTQSPSSLASVGDRVTTT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYY C	217	EGGKTKVEI K
10	207	DIQMTQSPSSLASVGDRVTTT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYY C	217	EGGKTKVEI K

도면3b

11	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	217	FGGTKVEI K
12	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	217	FGGTKVEI K
13	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	217	FGGTKVEI K
14	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	217	FGGTKVEI K
15	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	217	FGGTKVEI K
16	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	217	FGGTKVEI K
17	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	217	FGGTKVEI K
18	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	217	FGGTKVEI K
19	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	218	FGQTKVEI K
20	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	219	FGQGTRLEIK
21	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	217	FGGTKVEI K
22	207	DIQMTQSPSSLASVGDVRTIT C	210	WYQKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGCTDFTLTSSLQPEDFATYY C	221	FGQGTRLEIK

도면3c

23	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	218	FGQGTKVEI K
24	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	220	FGGGTKLEIK
25	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	221	FGQGTKLEIK
26	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	222	FGPGTKVDI K
27	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	217	FGGGTKVEI K
28	208	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS C	211	WYQOKPGQAPRLLI Y	214	GPAPRFSGSGGTEFTLTISSLQSEDFAVYY C	222	FGPGTKVDI K
29	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	221	FGQGTKLEIK
30	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	217	FGGGTKVEI K
31	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	219	FGQGTRLEIK
32	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	218	FGQGTKVEI K
33	208	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS C	211	WYQOKPGQAPRLLI Y	214	GPAPRFSGSGGTEFTLTISSLQSEDFAVYY C	217	FGGGTKVEI K
34	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTIT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	219	FGQGTRLEIK

도면3d

35	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	218	FGQGTKVEI K
36	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	218	FGQGTKVEI K
37	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	217	FGGGTKVEI K
38	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	221	FGQGTKLEIK
39	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	218	FGQGTKVEI K
40	209	DIQTHSPSSLSASVGYRLTITC	212	WYHQKPWNAPKLMII Y	215	GVPSRFGSGSGTYFTLTISSLQPEDFATYY C	218	FGQGTKVEI K
41	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	213	GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY C	218	FGQGTKVEI K
42	207	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTT C	210	WYQOKPGKAPKLLI Y	216	GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAPYY C	222	FGPGTKVDI K

도면4a

결합제	서열 번호:	VH
1	223	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGGTFTSSYALSIVRQAPGQGLEWMGVINPSAGSTDYAKKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSLRSEDTAVYYCARDLTPYVVVVAAGSYGMDVWGQGTLVTVSS
2	224	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGMNPNDSIAGYAKKFQGRVTMTRDTSTIS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAPIVIGAYDAFDIWGQGTLVTVSS
3	225	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRHLLHWVRQAPGQGLEWMGVISPQHGVRNYAKKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARESEVEGYFDLWGQGTLVTVSS
4	226	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSHHMHVWRQAPGQGLEWMGVVSPSHGLTGYAKKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARDNWNVHDAFDIWGQGTLVTVSS
5	227	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNRFMHVWRQAPGQGLEWMGMVMSLNSGLTGYAKKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCTRGTYNDAFDIWGQGTLVTVSS
6	228	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIHVWRQAPGQGLEWMGMWMPSSGTTGYAKKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCAREQWLNDAFDIWGQGTLVTVSS
7	229	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIHVWRQAPGQGLEWMGMWMPSSGTTGYAKKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCAREQWLNDAFDIWGQGTLVTVSS
8	230	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGNTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGGIDPNSSGTTGYAKKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARSMPTFTFCDNAFDIWGQGTLVTVSS
9	231	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGHSFTHYMHVWRQAPGQGLEWMGMNPNDSGSGTGYAKKFQGRVTMTRDTSTIS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARALFPYFYYMDVWGQGTLVTVSS
10	232	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHVWRQAPGQGLEWMVMSLNSGLTGYAKKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARDRGWDFPWGQGTLVTVSS
11	233	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYIHVWRQAPGQGLEWLVGMNPNPDVAGYADSFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCAIDSSGWMRNDAFDIWGQGTLVTVSS

도면4b

12	234	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGGTFSNMYMHVVRQAPGQGLEWMGWISTNYAQKFQGRVTMTRDTSST VYMELSSLRSEDTAVYYCARDARGYSYDLWGQGTLVTVSS
13	235	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYPTFSYMHVVRQAPGQGLEWMGWNPNSDIAGYAQKFQGRVTMTRDTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGRHGEVLYWGQGTLVTVSS
14	236	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYRFTTYVHVVRQAPGQGLEWMGWNPNTVYTGSAQKFQGRVTMTRDTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGWGSSGYFDYWGQGTLVTVSS
15	237	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSYALSVVRQAPGQGLEWMGRIIPAVGSVTVYAQKFQGRVTITADESTAY MELSSLRSEDTAVYYCARHLFPTVFDDYYGMDVWGQGTLVTVSS
16	238	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSYALSVVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGYSYGSFQHWGQGTLVTVSS
17	239	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGDTFTRHYVHVVRQAPGQGLEWMGWMSFSGITGYAQKFQGRVTMTRDTS VYMELSSLRSEDTAVYYCARVWRSSDAFDIWGQGTLVTVSS
18	240	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGWITPSTCNAGYAQKFQGRVTMTRDTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAREEWLGHFQHWGQGTLVTVSS
19	241	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGWNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARERFLGGMDVWGQGTITVTVSS
20	242	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGWHPNSGHTGYAQKFQGRVTMTRDTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAREEWLGHFQHWGQGTLVTVSS
21	243	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGWNPNSGHTGNAQKFQGRVTMTRDTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNWVDAFDIWGQGTMTVTVSS
22	244	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYTLHWVRQAPGQGLEWMGWIDPNSGVTSSAQKFQGRVTMTRDTS VYMELSSLRSEDTAVYYCARESEVMMAVYQHWGQGTLVTVSS
23	245	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWISPSGVTDFQKFQGRVTMTRDTS VYMELSSLRSEDTAVYYCARESWSGEFDYWQGTLVTVSS

도면4c

24	246	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGDTFTNHYMHVVRQAPQGQGLEWVGWMNPNNSGHTGYAQRQFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCAREAVAGPMDVWGQGTITVTVSS
25	247	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTGYMHVVRQAPQGQGLEWVGWMNPNNSDIAGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCARDAAWELLAFDIWGGQGLTVTVSS
26	248	QVQLAQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTNHYMHVVRQAPQGQGLEWVGWMNPNNSGNTGYAQAQFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCARDRWGDYYSAAWQGGTLVTVSS
27	249	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTNYIHHVVRQAPQGQGLEWVGWMPNPGNGNTGYAQAQFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCARESWELTGFDYWGGQGLTVTVSS
28	250	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMHVVRQAPQGQGLEWVGWMNPNNSGNTGYAQAQFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCARERFAGGMDAWGQGTITVTVSS
29	251	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSNHYMHVVRQAPQGQGLEWVGWMDPSSGYTGSAAHKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCAEDSGGAFDIWGGQGTMTVTVSS
30	252	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMHVVRQAPQGQGLEWVGWMNPNPHSADTCYAEKQFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCAREVFEGGMDVWGQGTITVTVSS
31	253	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMHVVRQAPQGQGLEWVGWMLTPSTGHAGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCAREGYGGNYGNWGQGLTVTVSS
32	254	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMHVVRQAPQGQGLEWVGWMNPNNSGHTGYAQAQFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCAREDFYGFDFYWGQGLTVTVSS
33	255	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTTRHPIHHVVRQAPQGQGLEWVGWIDPNSGVTSSAQAQFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCARELSRWGFDYWGPGTMTVTVSS
34	256	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTTRHLLHHVVRQAPQGQGLEWVGWISPOHGVNRNYAHKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCARESVGEYFDLWGRGTLVTVSS
35	257	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSSYMHVVRQAPQGQGLEWVGWIMNPNPSGGSTSYAQAQFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSLRSSEDTAVYYCARDIPTMIAGGGFDLWGRGTLVTVSS

도면4d

36	258	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSKASGDTFTSGISWVRQAPGQGLEWMGQHIFGTANYAQKFKQGRVTITADESTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGGYSYGSFDYWGQGTLLTVSS
37	259	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGINWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFKQGRVTMTRDSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARGSFPLVFTFGVGDVWGQGTMTVSS
38	260	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGWISPRSGVTSYAAQKFKQGRVTMTRDSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARDLDYVRAFDIWGQGTITVSS
39	261	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSTSYMHVVRQAPGQGLEWMGWMDPNPNSGNTGYAQKFKQGRVTMTRDSTST TVYMELSSLRSEDTAVYYCARESWGGYFDLWGRGTLTVSS
40	262	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTINHYVHWVRQAPGQGLEWMGMNPNPTGGITGYAQKFKQGRVTMTRDSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARDRTTYAFDIWGQGTMTVSS
41	263	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSHYMHVVRQAPGQGLEWMGWMDPNPNSGHTGNAQKFKQGRVTMTRDSTST TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNWDAFDIWGQGTMTVSS
42	264	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTRIILLHWVRQAPGQGLEWMGWVSPHIGLTGYAPRFQGRVTITADESTAY MELSSLRSEDTAVYYCARVHGSGSDGMDVWGQGTITVSS

도면4e

결합제	서열 번호:	VL
1	265	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI TFGGGTKVEIK
2	266	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI TFGGGTKVEIK
3	267	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI TFGGGTKVEIK
4	268	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI TFGGGTKVEIK
5	269	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI TFGGGTKVEIK
6	270	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDRNVYTWYQOKPGQAPRLIYGASTRAITGIPARFSGSGGTEFTLTISLQSEDFAVVYCCQSYTT PYTFGGGTKVEIK
7	271	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYGASNLHSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI LTFGGGTKVEIK
8	272	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI LTFGGGTKVEIK
9	273	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI FTFGGGTKVEIK
10	274	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI SFGGGTKVEIK
11	275	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYGASNLHSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI TFGGGTKVEIK
12	276	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYGASNLHSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI GGGKVEIK
13	277	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI FTFGGGTKVEIK
14	278	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI VTFGGGTKVEIK
15	279	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI VTFGGGTKVEIK
16	280	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISQYLAWYQOKPGKAPKLLIYAATLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI VTFGGGTKVEIK

도면4f

17	281	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGGGTKVEIK
18	282	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSTPL TFGGGTKVEIK
19	283	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGGGTKVEIK
20	284	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGGGTRLEIK
21	285	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP LTFGGGTKVEIK
22	286	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGGGTKLEIK
23	287	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGGGTKVEIK
24	288	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGGGTKLEIK
25	289	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGGGTKLEIK
26	290	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPF TFGGGTKVDIK
27	291	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGGGTKVEIK
28	292	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGSPP FIFGGGTKVDIK
29	293	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGGGTKLEIK
30	294	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP LTFGGGTKVEIK
31	295	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPI TFGGGTRLEIK
32	296	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGGGTKVEIK
33	297	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYTT PLTFGGGTKVEIK
34	298	DIQMTQSPSSLASVGDRTVTHTCRASQSISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSFSTPLT FQGGTRLEIK

도면4g

35	299	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSSSWLAWYQOKPGKAPKLLIYDASNLETGVPFRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP TFGGGTKVEIK
36	300	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNNLNWYQOKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGGGTKVEIK
37	301	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQGRNDLSWYQOKPGKAPKLLIYLASNHSQVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHNISYPL TFGGGTKVEIK
38	302	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSSSRWLAWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGGGTKLEIK
39	303	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSSSWLAWYQOKPGKAPKLLIYDSSSIQTGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPV TFGGGTKVEIK
40	304	DIQTHSPSSLSASVGYRLTITCRDSSHITTWLAWYHQKPNAPKLMIAASNLESQVPSRFSGSGGTYFTLTISSLQPEDFATYYCQHFYNTQ YTFGGGTKVEIK
41	305	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIRNDLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLQVP SHFGQGTKVEIK
42	306	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSSRYLNWYQOKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGGGTKVDIK

도면5a

결합제	서열 번호:	HCDR1	서열 번호:	HCDR2	서열 번호:	HCDR3	서열 번호:	LCDR1	서열 번호:	LCDR2	서열 번호:	LCDR3
1	308	SDYMH	322	WMSPYNGIT GYAQKFOG	339	DRFSQSYDY	360	RASQSISSWLA	375	AASSLOS	387	QOYSTPYT
2	309	GYVMH	323	WMSPSSGITG YAKFOG	340	DRGWFD	361	RASQSVGTWLA	376	AASTLEN	388	QOFSSTPYT
3	310	SYVMH	324	WMTTNSGIT GYAQKFOG	341	EGYSSGLDY	360	RASQSISSWLA	375	AASSLOS	387	QOYSTPYT
4	311	GVYIH	325	GHPIFGTASY AQKFOG	342	DGRFWSGVDPY	362	RASQGISNYLA	377	RASNLES	389	QOYSTPLT
5	312	THVMH	326	WMNPNSGH AGSAQKFOG	343	ESIAVAGYDY	360	RASQSISSWLA	378	AASTLOR	387	QOYSTPYT
6	313	SHDIN	327	WMNPNSGNT GYAQKFOG	344	DRWYMGSAFY	363	RASQSISSWLA	379	AASTLOS	390	QOYSTPFT
7	310	SYVMH	327	WMNPNSGNT GYAQKFOG	345	DDWGGDWFD	364	QASQDISNHLN	380	GASNLO	391	QOYSTPIT
8	312	THVMH	328	WMNPNSGNT GYAQKFOG	346	ERLSVAGFDY	365	RASQGISWLA	375	AASSLOS	387	QOYSTPYT
9	314	DHYLI	329	WMNPNGIT GYAQKFOG	347	EPLQLGGFDY	366	RASESISWLA	375	AASSLOS	389	QOYSTPLT
10	309	GYVMH	330	WMNPNSGNT GYAQKFOG	348	EGFGPNAFDI	360	RASQSISSWLA	381	AASNLOS	392	QOYSTPYT
11	309	GYVMH	327	WMNPNSGNT GYAQKFOG	349	DSWYGDWFD	367	RASQSVGSWLA	382	GASSLOS	389	QOYSTPLT
12	309	GYVMH	322	WMSPYNGIT GYAQKFOG	350	EVIEVGMDV	360	RASQSISSWLA	383	AASHLOS	387	QOYSTPYT
13	315	NYVMH	323	WMSPSSGITG YAKFOG	351	EAWFGELST	368	RASQNISNHLN	375	AASSLOS	393	QOYSTPLT
14	316	AYVH	331	WMNPNGIT DSAQKFOG	352	EAYVAAFDI	365	RASQHSWLA	375	AASSLOS	389	QOYSTPLT
15	317	RHVH	332	WMNPNSGSA GYAQKFOG	353	ERGYNADF	369	RASQSSSYLA	131	GASTRAT	394	HOYFTTPLT
16	318	NYIH	333	WHPRSGAT GYAPKFOG	354	DSVFGLDY	370	RASQSISSYLN	379	AASTLOS	395	QOYSMPYT
17	310	SYVMH	334	WISPRSGVTS YAKFOG	355	DLDYVRAFDI	371	RASQSISSWLA	375	AASSLOS	387	QOYSTPYT

도면5b

18	310	SYAH	335	WMDPNSGNT GYAQKFOG	336	ESWGGYFDL	360	RASQSSSWLA	385	DSSSLQF	396	QOYSTPVT
19	319	NHYVH	336	WMNPTGGH GYAQKFOG	357	DRTTYAFDI	372	RDSHSITWLA	386	AANLES	397	QHFYNTQYT
20	320	SHVMH	337	WMNPNSGHT GNAQKFOG	358	GNWVDAFDI	373	RASQVIRNDLA	379	AASTLQS	398	QOQLQYPSHF
21	321	RHLLH	338	WVSPHGLTG YAPRFQG	359	VHSGSDGMDV	374	RASQISIRYLN	379	AASTLQS	389	QOYSTPLT

도면6a

결합제	서열 번호:	HFW1	서열 번호:	HFW2	서열 번호:	HFW3	서열 번호:	HFW4
1	399	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFS	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
2	400	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
3	399	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFS	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
4	401	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	410	RVITITADESTAVMEISSLRSED AVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
5	399	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFS	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
6	400	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
7	400	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
8	399	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFS	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
9	402	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
10	400	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	412	WGQGTITVTV SS
11	400	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
12	400	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	408	WVRQAPGGQGLEW IG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	412	WGQGTITVTV SS
13	400	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
14	403	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYNFS	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	412	WGQGTITVTV SS
15	400	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
16	472	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTLP	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	411	WGQGTILVTV SS
17	400	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVITMRDTSITVYMEISSLRSED TAVYYCAR	412	WGQGTITVTV SS

도면6b

18	405	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYST	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVIMTRDTSTSTVYMELSLRSED TAVYYCAR	413	WGRGTLVTV SS
19	406	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFI	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVIMTRDTSTSTVYMELSLRSED TAVYYCAR	414	WGQGTMTVTV SS
20	400	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFI	407	WVRQAPGGQGLEW MG	409	RVIMTRDTSTSTVYMELSLRSED TAVYYCAR	414	WGQGTMTVTV SS
21	401	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFT	407	WVRQAPGGQGLEW MG	410	RVITADESTSTAYMELSLRSED AVYYCAR	412	WGQGTITVTV SS

도면7a

검합제	서열 번호:	LFW1	서열 번호:	LFW2	서열 번호:	LFW3	서열 번호:	LFW4
1	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	425	FGGGTKVEIK
2	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	425	FGGGTKVEIK
3	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	425	FGGGTKVEIK
4	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	425	FGGGTKVEIK
5	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	426	FGGGTKLEIK
6	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	427	FGGGTKVEIK
7	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	428	FGGGTRLEIK
8	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	427	FGGGTKVEIK
9	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	426	FGGGTKLEIK
10	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	427	FGGGTKVEIK
11	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	425	FGGGTKVEIK
12	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTHTC	418	WYQKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGGTDFILTISSLQPE DFATYYC	428	FGGGTRLEIK

도면7b

13	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC	418	WYQOKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGTDFTLTISSSQPE DFATYYC	427	FGQGTKVEIK
14	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC	418	WYQOKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGTDFTLTISSSQPE DFATYYC	425	FGGGTKVEIK
15	416	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSC	419	WYQOKPGQAPRLIY	422	GIPIRFSGSGTDFTLTISSSQPE FAVYYC	428	FGQGRLEIK
16	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC	418	WYQOKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGTDFTLTISSSQPE DFATYYC	426	FGQGTKLEIK
17	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC	418	WYQOKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGTDFTLTISSSQPE DFATYYC	426	FGQGTKLEIK
18	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC	418	WYQOKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGTDFTLTISSSQPE DFATYYC	427	FGQGTKVEIK
19	417	DIQHTSPSSLSASVGYRL TITC	420	WYHQKPNWAPKLMY	423	GVPSRFSGSGTYFTLTISLSQPE DFATYYC	427	FGQGTKVEIK
20	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC	418	WYQOKPGKAPKLLIY	421	GVPSRFSGSGTDFTLTISSSQPE DFATYYC	427	FGQGTKVEIK
21	415	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC	418	WYQOKPGKAPKLLIY	424	GVPSRFSGSGTDFTLTISSSQPE DFATYYC	429	FGPGTKVDIK

도면8a

결합제	서열 번호:	VH
1	430	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFSSDYMHVVRQAPGQGLEWMGWMSPYNGITGYAOKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEISSLRSED TAVYYCARDRFSGSYDYWGQGTLLVTVSS
2	431	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTFGYIMHVVRQAPGQGLEWMGWMSPSSGITGYAOKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEISSLRSED TAVYYCARDRGWFDWPWGQGTLLVTVSS
3	432	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFSSYIMHVVRQAPGQGLEWMGWMITNSGITGYAOKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEISSLRSED TAVYYCAREGYSGLDYWGQGTLLVTVSS
4	433	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFTFGYIHWVRQAPGQGLEWMGWHPIFGTASYAOKFQGRVTITADESTSTAYMEISSLRSEDTAV YYCARDGRFWSGYPDYWGQGTLLVTVSS
5	434	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTSTHYIMHVVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGHAGSAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEISSLRSE DTAVYYCARESIAVAGDYWGQGTLLVTVSS
6	435	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTSHDINWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAOKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEISSLRSED TAVYYCARDRWYMGADYWGQGTLLVTVSS
7	436	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTSYIMHVVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAOKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEISSLRSE DTAVYYCARDWDWGDFDPWGQGTLLVTVSS
8	437	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTSTHYIMHVVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYSQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEISSLRSE DTAVYYCARERLSVAGEDYWGQGTLLVTVSS
9	438	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFIDHYLHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNGNTGYAOKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEISSLRSED TAVYYCAREPLQLGGEDYWGQGTLLVTVSS
10	439	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTGYIMHVVRQAPGQGLEWMGWMNPNGGTTGYAQNFGQGRVTMTTRDTSTSTVYMEISSLRSE DTAVYYCAREGFGPNAEDIWGQGTLLVTVSS
11	440	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTGYIMHVVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAOKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMEISSLRSED TAVYYCARDSWYGDWFDWPWGQGTLLVTVSS

도면8b

12	441	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWMRQAPQGQGLEWIGWMPYNGHTGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREVIEVGMDEVWGGQITTVSS
13	442	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPQGQGLEWIGWMPSPSGHTGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREAWFGELSTWGGQITTVSS
14	443	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYNFSAYYVHVVRQAPQGQGLEWIGWMPNPNRGHTDSAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREAYVAFDIWGGQITTVSS
15	444	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTIRHYVHWVRQAPQGQGLEWIGWMPNPNPSAGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCAREGYNAFDYWGGQITTVSS
16	445	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLNYYIHVVRQAPQGQGLEWIGWMPNPNPSGATGYAPKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARDSEVGLDYWGGQITTVSS
17	446	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVRQAPQGQGLEWIGWMPSPSGVTSYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARDLDYVRAFDIWGGQITTVSS
18	447	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSYMHWVRQAPQGQGLEWIGWMPDPSNGNTGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARESWGGYFDLWGRGTLTVSS
19	448	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFINHYVHWVRQAPQGQGLEWIGWMPNPNFTGGHTGYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARDRTTYAFDIWGGQITTVSS
20	449	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMHWVRQAPQGQGLEWIGWMPNPNPSGHTGNAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARGNWVDAFDIWGGQITTVSS
21	450	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRIHLHWVRQAPQGQGLEWIGWVSPHGLTGYPFRQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARVHSGSDGMDVWGGQITTVSS

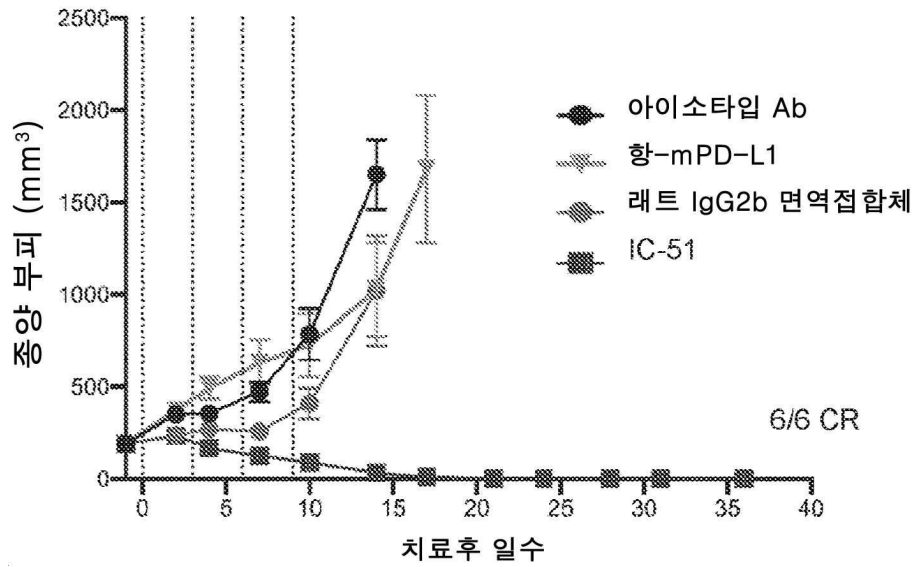
도면8c

결합제	서열 번호:	VL
1	451	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSSWLAWYQQKPKGAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGGGTKVEIK
2	452	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVGTWLAWYQQKPKGAPKLLIYAASLTENGVPFRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSESTP YTFGGGTKVEIK
3	453	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSSWLAWYQQKPKGAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGGGTKVEIK
4	454	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNVLAWYQQKPKGAPKLLIYRASNLSEGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGGGTKVEIK
5	455	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSSWLAWYQQKPKGAPKLLIYAASLTORGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGGGTKLEIK
6	456	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSSWLAWYQQKPKGAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPF TFGGGTKVEIK
7	457	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNHLNWYQQKPKGAPKLLIYGASNLQRGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPI TFGGGTRLEIK
8	458	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSWLAWYQQKPKGAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGGGTKVEIK
9	459	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESISSSWLAWYQQKPKGAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGGGTKLEIK
10	460	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSSWLAWYQQKPKGAPKLLIYAASNLSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYYSTP YTFGGGTKVEIK
11	461	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVGSWLAWYQQKPKGAPKLLIYGASLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQQSYSTP LTFGGGTKVEIK
12	462	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSSWLAWYQQKPKGAPKLLIYAASHLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGGGTRLEIK

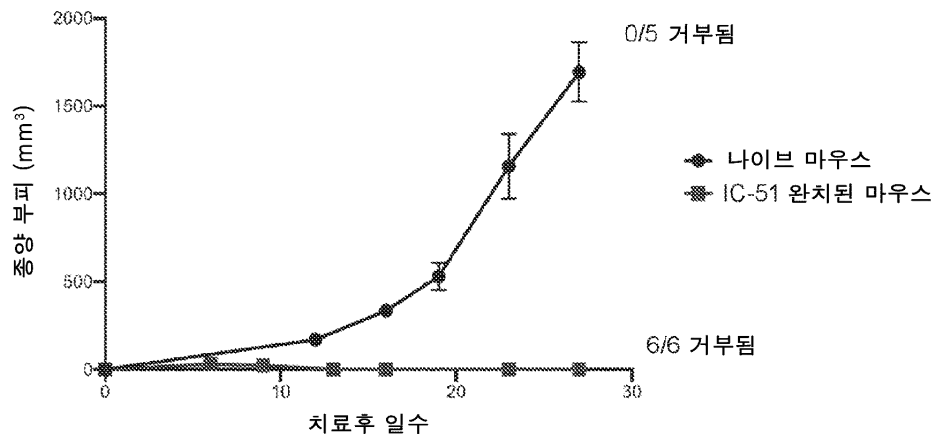
도면8d

13	463	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQNSHFNWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSQSYSLPYTF GGGTKVEIK
14	464	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQSHSSWLAWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSQSYSTPLTF GGGTKVEIK
15	465	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSLSSSYLAWYQOKPGQAPRLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCHQYFTTPLT FGGTRLEIK
16	466	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQSHSSVNLNWYQOKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSQSYSMPTF GGGTKLEIK
17	467	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQSHSSRWLAWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSQSYSTPTF GGGTKLEIK
18	468	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQSHSSWLAWYQOKPGKAPKLLIYDSSSLQTGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSQSVSTPTF GGGTKVEIK
19	469	DIQTHSPSSLSASVGYRLTITCRDHSHTTWLAWYHQKPNAPKLMIYAASNLES GVPSRFSGSGGTYFTLTISSLQPEDFATYYCQHIFYNTQYTFGGTKVEIK
20	470	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQVIRNDLAWYQOKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSQSLQYPSHF FGGTKVEIK
21	471	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQSHSSVNLNWYQOKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSQSYSTPLTF GGGTKVDIK

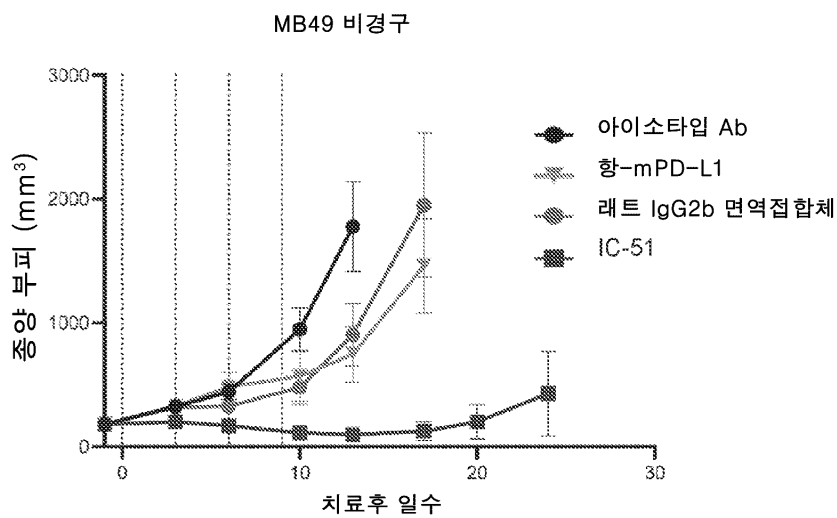
도면9a



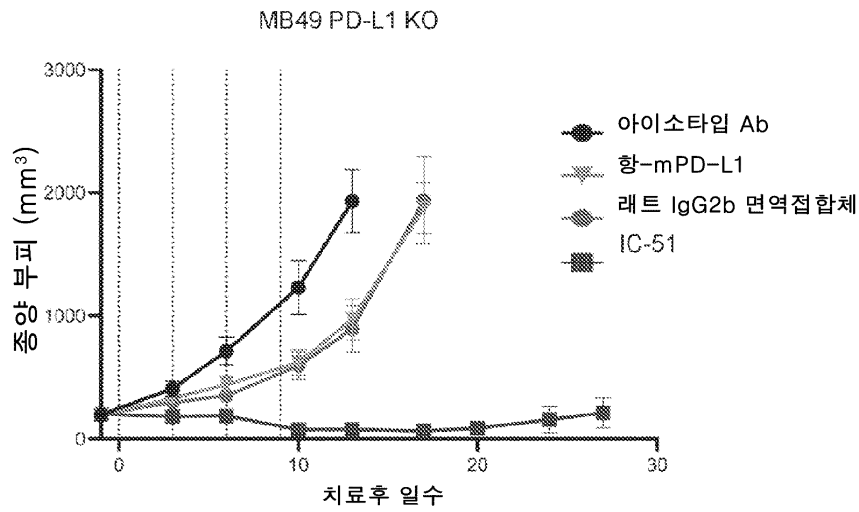
도면9b



도면10a



도면10b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BOLT BIOTHERAPEUTICS, INC.

<120> ANTI-PD-L1 IMMUNOCONJUGATES, AND USES THEREOF

<130> 17019.013W01

<140><141><150> 63/124,396

<151> 2020-12-11

<160> 475

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 2

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 3

Arg His Leu Leu His

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 4

Ser His His Met His

1 5

<210> 5

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 5
 Arg Phe Met His
 1
 <210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 6
 Ser Tyr Tyr Ile His
 1 5
 <210> 7
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 7
 Asn Tyr Tyr Ile His
 1 5
 <210> 8
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 8
 His Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 9

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 9
 Gly Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210> 10
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 10
 Asn Tyr Met Tyr His
 1 5
 <210> 11
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 11
 Thr Tyr Tyr Val His
 1 5
 <210> 12
 <211> 5
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 12

Ser Tyr Ala Leu Ser

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 13

Arg His Tyr Val His

1 5

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 14

Ser His Tyr Met His

1 5

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 15

Asp Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 16

Gly Tyr Thr Leu His

1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 17

Asn His Tyr Met His

1 5

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18

Asn Ser Tyr Met His

1 5

<210> 19

<211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
 <400> 19
 Thr Tyr Tyr Met His
 1 5

<210> 20
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 20
 Arg His Phe Ile His
 1 5
 <210> 21
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 21
 Thr Phe Gly Ile Ser
 1 5
 <210> 22
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 22

Ser Tyr Gly Ile Asn

1 5

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 23

Asn His Tyr Val His

1 5

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 24

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

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 25

Trp Met Asn Pro Asn Ser Asp Ile Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 26

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

1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 27

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

1 5 10 15

Gly

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 28

Trp Met Ser Leu Asn Ser Gly Leu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 29

Trp Met Lys Pro Ser Ser Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 30

Trp Met Asn Pro Asn Gly Asp Val Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 31

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

1 5 10 15

Gly

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 32

Trp Met Asn Pro Asp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 33

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 33

Trp Met Ser Leu Asn Ser Gly Leu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 34

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

1 5 10 15

Gly

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 35

Trp Ile Ser Thr Tyr His Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 36

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 36

Trp Met Asn Pro Asn Thr Val Tyr Thr Gly Ser Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 37

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

1 5 10 15

Gly

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 38

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

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 39

Trp Met Ser Pro Ser Ser Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 40

Trp Met Thr Pro Ser Thr Gly Asn Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 41

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 42

Trp Met His Pro Asn Ser Gly His Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 43

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 43

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly His Thr Gly Asn Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 44

Trp Ile Asp Pro Asn Ser Gly Val Thr Ser Ser Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 45

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

1 5 10 15

Gly

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 46

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly His Thr Gly Tyr Ala Gln Arg Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 47

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 47

Trp Met Ser Pro Asn Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 48

Trp Met Asp Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Gly Ser Ala His Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 49

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

1 5 10 15

Gly

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 50

Trp Leu Thr Pro Ser Thr Gly His Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 51

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly His Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 52

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

1 5 10 15

Gly

<210> 53

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 53

Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 54

Trp Ile Ser Pro Arg Ser Gly Val Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 55

Trp Met Asp Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 56

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

1 5 10 15

Gly

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 57

Trp Val Ser Pro Ile His Gly Leu Thr Gly Tyr Ala Pro Arg Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 58

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 58

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

1 5 10 15

Asp Val

<210> 59

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 59

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

1 5 10

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 60

Glu Ser Val Glu Gly Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 61

Asp Asn Trp Asn Val His Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 62
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 62
 Gly Thr Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5

<210> 63
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 63
 Glu Gln Trp Leu Val Asn Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 64
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 64
 Asp Ser Ser Gly Trp Met Arg Asn Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 65
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 65

Ser Met Phe Pro Thr Ile Phe Gly Asp Asn Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 66

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

1 5 10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 67

Asp Arg Gly Trp Phe Asp Pro

1 5

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 68

Asp Ala Arg Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Leu

1 5 10

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 69

Glu Gly Arg His Gly Glu Tyr Leu Tyr

1 5

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 70

Glu Gly Trp Gly Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 71

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 71

His Leu Phe Pro Thr Val Phe Asp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 72
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 72
 Gly Gly Tyr Ser Tyr Gly Ser Phe Gln His
 1 5 10

<210> 73
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 73
 Val Arg Trp Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 74
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 74
 Glu Glu Trp Leu Gly His Phe Gln His
 1 5

<210> 75
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 75
 Glu Arg Phe Leu Gly Gly Met Asp Val
 1 5

<210> 76
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 76
 Gly Asn Trp Val Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5

<210> 77
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 77
 Glu Ser Glu Val Met Met Ala Tyr Phe Gln His

1 5 10

<210> 78
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 78

Glu Ser Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr

1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 79

Glu Ala Val Ala Gly Pro Met Asp Val

1 5

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 80

Asp Ala Trp Glu Leu Leu Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 81

Asp Arg Trp Asp Gly Asp Tyr Tyr Ser Ala

1 5 10

<

210> 82
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 82
 Glu Ser Trp Glu Leu Thr Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 83
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 83
 Glu Arg Phe Ala Gly Gly Met Asp Ala
 1 5
 <210> 84

 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 84
 Asp Ser Gly Gly Ala Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 85
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 85

Glu Val Phe Glu Gly Gly Met Asp Val

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 86

Glu Gly Tyr Gly Gly Asn Tyr Gly Asn

1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 87

Glu Asp Phe Tyr Gly Asp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 88

Glu Leu Ser Arg Trp Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 89

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 89

Asp Ile Phe Pro Thr Met Ile Ala Gly Gly Gly Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 90

Gly Gly Tyr Ser Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 91

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

1 5 10 15

<210> 92
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 92
 Asp Leu Asp Tyr Val Arg Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 93
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 93
 Glu Ser Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Leu
 1 5
 <210> 94

 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 94
 Asp Arg Thr Thr Tyr Ala Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 95
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 95

Val His Gly Ser Gly Ser Asp Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 96

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 96

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 97

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 98

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 99

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 100

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 101

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 101

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

1 5 10

<210> 102
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 102
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 103
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 103
 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 104
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10

<210> 105
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Ile Ile Gly Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 106

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 106

Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 107

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 109

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn

1 5 10

<210> 110

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 111

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 111

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Gly Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 112
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 112
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Ala
 1 5 10

<210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 113
 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 114
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 114
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 115
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 115

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 116

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 116

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 117

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 117

Gln Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 118

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 118

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 119

Arg Ala Ser Glu His Ile Ala Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 120

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Trp Val Ala

1 5 10

<210> 121

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 121

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Pro Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 122
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 122
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 123
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 123
 Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 124
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 124
 Arg Ser Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Ser
 1 5 10

<210> 125
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 125
 Arg Asp Ser His Ser Ile Thr Thr Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 126
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 126
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 127
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 127
 Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Asn Asp Leu Ala
 1 5 10

<210> 128
 <400> 128
 000
 <210> 129
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 129

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 130

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 130

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 131

<211>

7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 131

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 132

Gly Ala Ser Asn Leu His Ser

1 5

<210> 133

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 133

Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 134

Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 135

Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 136

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 136

His Ala Ser Ile Leu Glu Thr

1 5

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 137

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 138

Ala Ala Thr Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 139

Asp Ala Thr His Leu Glu Thr

1 5

<210> 140

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 140

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr

1 5

<210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 141

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly

1 5

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 142

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 143

Asp Val Ser His Leu Glu Ser

1 5

<210> 144

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 144

Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 145

Gly Val Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 146

<211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 146
 Pro Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5
 <210> 147
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 147
 Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5
 <210> 148
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 148
 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser

1 5
 <210> 149
 <211>
 > 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 149

Asp Ser Ser Ser Leu Gln Thr

1 5

<210> 150

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 150

Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 151

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 151

Leu Ala Ser Asn Ser His Ser

1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 152

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5
 <210> 153
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
 <400> 153
 Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Ile Thr

1 5
 <210> 154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
 <400> 154
 Gln Gln Ile Phe Ser Thr Pro Leu Thr

1 5
 <210> 155
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
 <400> 155
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5
 <210> 156
 <211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 156

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 157

Gln Gln Thr Phe Thr Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 158

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 159

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Tyr Ser

1 5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 160

Gln Gln Thr Phe Ile Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 161

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 161

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Thr

1 5

<210> 162

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 162

Gln Gln Gly Phe Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 163

Gln Gln Ser Phe Thr Asn Pro Val Thr

1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 164

Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 165

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 166

Gln Gln Ser His Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 167

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 168

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 169

Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 170

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 171

Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 172

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5
 <210> 173
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 173
 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5
 <210> 174
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 174
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Val Thr

1 5
 <210> 175
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 175
 Gln His Phe Tyr Asn Thr Gln Tyr Thr

1 5
 <210> 176
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 176

Gln Gln Ser Leu Gln Tyr Pro Ser His Phe

1 5 10

<210> 177

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 177

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 178

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 179

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 180

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 181

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 182

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 183

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 184

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 185

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 185

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 186

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 186

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 187

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 188

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 188

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 189

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 189

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 190

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 191

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 192

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 192

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

1 5 10

<210> 193

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 193

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

1 5 10

<210> 194

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 194

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

1 5 10

<210> 195

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400>

> 195

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

1 5 10

<210> 196

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 196

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 197

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 198

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 199

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 200

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 200

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Asn Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 201

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 201

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Glu

20 25 30
 <210> 202
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 202
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 <210> 203
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 203
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 <210> 204
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 204
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 205

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 205

Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 206

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 206

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 207

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 207

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

20

<210> 208

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 208

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 209

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 209

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

1 5 10 15

Tyr Arg Leu Thr Ile Thr Cys

20

<210> 210

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 210

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

1 5 10 15

<210> 211

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 211

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

1 5 10 15

<210> 212

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 212

Trp Tyr His Gln Lys Pro Trp Asn Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 213

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 213

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20

25

30

<210> 214

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 214

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210

> 215

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 215

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 216

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 216

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Pro Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 217

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 217

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 218

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 218

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 219

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 219

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 220
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 220
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 221
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 221
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 222
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 222
 Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 1 5 10

<210> 223
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 223

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Asp Leu Tyr Pro Tyr Val Val Val Val Ala Ala Gly Ser Tyr
 100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 224

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 224

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

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

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Asp Ile Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 225

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 225

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg His
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Pro Gln His Gly Val Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

85

90

95

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

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 226

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 226

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Asp Asn Trp Asn Val His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 227

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 227

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Met Ser Leu Asn Ser Gly Leu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Thr Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 228

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 228

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

1 5 10 15

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

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

 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gln Trp Leu Val Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 229
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 polypeptide"
 <400> 229
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Met Lys Pro Ser Ser Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

85 90 95
Ala Arg Glu Gln Trp Leu Val Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 230

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 230

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

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

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

<210> 231

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 231

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 232

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 232

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

1 5 10 15

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

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

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 233

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 233

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Gly Asp Val Ala Gly Tyr Ala Asp Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Ile Asp Ser Ser Gly Trp Met Arg Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 234

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 234

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr His Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Arg Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 235

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 235

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Asp Ile Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg His Gly Glu Tyr Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 236

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 236

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

1 5 10 15

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

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

35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Thr Val Tyr Thr Gly Ser Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Glu Gly Trp Gly Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 237

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 237

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

<210> 238

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 238

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Tyr Gly Ser Phe Gln His Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 239

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 239

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Arg His

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

35 40 45
Gly Trp Met Ser Pro Ser Ser Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Val Arg Trp Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 240

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 240

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

1 5 10 15

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 241

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 241

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

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

85 90 95
Ala Arg Glu Arg Phe Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 242

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 242

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met His Pro Asn Ser Gly His Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Glu Trp Leu Gly His Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 243

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 243

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly His Thr Gly Asn Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Val Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 244

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 244

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95
 Ala Arg Glu Ser Glu Val Met Met Ala Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 245

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 245

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Pro Asn Ser Gly Val Thr Asp Phe Thr Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

85 90 95
Ala Arg Glu Ser Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 246

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 246

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Asn His

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

35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly His Thr Gly Tyr Ala Gln Arg Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Glu Ala Val Ala Gly Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 247

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 247

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Asp Ile Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Trp Glu Leu Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 248

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 248

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Trp Asp Gly Asp Tyr Tyr Ser Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 249

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 249

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Trp Glu Leu Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 250

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Phe Ala Gly Gly Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 251

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 251

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asp Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Gly Ser Ala His Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Glu Asp Ser Gly Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 252

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 252

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 253

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 253

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Leu Thr Pro Ser Thr Gly His Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Gly Asn Tyr Gly Asn Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 254

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 254

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly His Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asp Phe Tyr Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 255

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 255

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Asn Ser Gly Val Thr Ser Ser Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Leu Ser Arg Trp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 256

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 256

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Glu Ser Val Glu Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 257

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 257

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Asp Ile Phe Pro Thr Met Ile Ala Gly Gly Gly Phe Asp Leu

100

105

110

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 258

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 258

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 259

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 259

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

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

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

35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Gly Ser Phe Pro Leu Val Phe Thr Ile Phe Gly Val Gly Asp

100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 260

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 260

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

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

20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Pro Arg Ser Gly Val Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Leu Asp Tyr Val Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 261

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 261

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

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

85 90 95
Ala Arg Glu Ser Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 262

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 262

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asn His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Thr Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 263

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly His Thr Gly Asn Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Trp Val Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 264

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 264

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95
 Ala Arg Val His Gly Ser Gly Ser Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 265

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 265

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 Gly Ile Asp Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 266
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 266
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 267
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 267

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Phe Ser Thr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 268

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 268

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 Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

[illegible]

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 270

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

85 90 95

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

100 105

<210> 271

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 271

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 Gly Ile Ser Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

<210> 272

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 272

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 273

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 273

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 Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 274

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 274

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

<210> 275

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 275

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 Gly Ile Ser Gln Tyr
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Phe Ile Thr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 276

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 276

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 Ile Ile Gly Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Ala Ser Ile Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 277

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 277

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 Ile Ile Ser Ser Tyr

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

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

<210> 278

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 278

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

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

100 105

<210> 279

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 279

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 Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 280

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 280

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 Gly Ile Ser Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 281

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 281

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

<210> 282

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 282

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 Gly Ile Ser Asn Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Thr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 283

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 283

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Gly Trp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 284

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 284

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Thr His Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65						70										75														80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Ile															
				85					90						95															
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys																				
			100					105																						
<210> 285																														
<211> 107																														
<212> PRT																														
<213> Artificial Sequence																														
<220><221> source																														
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"																														
<400> 285																														
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	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp															
			20					25					30																	
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile															
			35				40					45																		
Tyr	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly															
	50					55				60																				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro															
65				70						75					80															
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Leu															
				85					90						95															
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys																				
			100					105																						
<210> 286																														
<211> 107																														
<212> PRT																														
<213> Artificial Sequence																														
<220><221> source																														

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 286

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 287

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 287

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

<210> 288

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 288

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 289

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 289

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 290

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 290

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45
Tyr Asp Val Ser His Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

<210> 291

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 291

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 Gln Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 292

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 292

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

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

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

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

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

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 293

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 293

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 Glu His Ile Ala Asn Trp

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

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

<210> 294

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 294

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

100 105

<210> 295

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 295

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Pro Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 296

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 296

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 Gly Ile Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 297

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 297

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

<210> 298

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 298

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 299

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 299

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 300

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 300

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn
20 25 30

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

Tyr Ala Thr Ser Thr 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

[illegible]

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 302

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 303

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 303

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

<210> 304

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 304

Asp Ile Gln Ile Thr His Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Tyr Arg Leu Thr Ile Thr Cys Arg Asp Ser His Ser Ile Thr Thr Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Trp Asn Ala Pro Lys Leu Met Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Tyr Asn Thr Gln Tyr
85 90 95

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

<210> 305

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 305

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 Val Ile Arg Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 306

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 306

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

 Glu Asp Phe Ala Pro Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105
 <210> 307
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 307
 Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
 20 25 30

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

 Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
 100 105 110
 Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
 115 120 125
 Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
 130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285

Glu Thr

290

<210> 308

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 308

Ser Asp Tyr Met His

1 5

<210> 309

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 309

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 310

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 310

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 311

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 311

Gly Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 312

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 312

Thr His Tyr Met His

1 5

<210> 313

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 313

Ser His Asp Ile Asn

1 5

<210> 314

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 314

Asp His Tyr Leu His

1 5

<210>

315

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 315

Asn Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 316

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 316

Ala Tyr Tyr Val His

1 5

<210> 317

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 317

Arg His Tyr Val His

1 5

<210> 318

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 318

Asn Tyr Ile His

1

<210> 319

<211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 319
 Asn His Tyr Val His

1 5
 <210> 320
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 320
 Ser His Tyr Met His

1 5
 <210> 321
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 321
 Arg His Leu Leu His

1 5
 <210> 322
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 322

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

1 5 10 15

Gly

<210> 323

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 323

Trp Met Ser Pro Ser Ser Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 324

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 324

Trp Met Thr Thr Asn Ser Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 325

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 325

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

1	5	10	15
Gly			

<210> 326

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 326

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly His Ala Gly Ser Ala Gln Lys Phe Gln

1	5	10	15
Gly			

<210> 327

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 327

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1	5	10	15
Gly			

<210> 328

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 328

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 329

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 329

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

1 5 10 15

Gly

<210> 330

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 330

Trp Met Asn Pro Asn Gly Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Gln Asn Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 331

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 331

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

1 5 10 15

Gly

<210> 332

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 332

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Ser Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 333

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 333

Trp Ile His Pro Arg Ser Gly Ala Thr Gly Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 334

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 334

Trp Ile Ser Pro Arg Ser Gly Val Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 335

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 335

Trp Met Asp Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 336

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 336

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

1 5 10 15

Gly

<210> 337

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 337

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly His Thr Gly Asn Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 338

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 338

Trp Val Ser Pro Ile His Gly Leu Thr Gly Tyr Ala Pro Arg Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 339

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 339

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr

1 5

<210> 340

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 340

Asp Arg Gly Trp Phe Asp Pro

1 5

<210> 341

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 341

Glu Gly Tyr Ser Ser Gly Leu Asp Tyr

1 5

<210> 342

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 342
 Asp Gly Arg Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 343
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 343
 Glu Ser Ile Ala Val Ala Gly Tyr Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 344
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 344
 Asp Arg Trp Tyr Met Gly Ser Ala Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 345
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 345

Asp Asp Trp Gly Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 346

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 346

Glu Arg Leu Ser Val Ala Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 347

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 347

Glu Pro Leu Gln Leu Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 348

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 348

Glu Gly Phe Gly Pro Asn Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 349

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 349

Asp Ser Trp Tyr Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 350

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 350

Glu Val Ile Glu Val Gly Met Asp Val

1 5

<210> 351

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 351

Glu Ala Trp Phe Gly Glu Leu Ser Thr

1 5

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 352

Glu Ala Tyr Val Ala Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 353

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 353

Glu Arg Gly Tyr Asn Ala Phe Asp Tyr

1 5

<210> 354

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 354

Asp Ser Val Phe Gly Leu Asp Tyr

1 5

<210> 355

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 355

Asp Leu Asp Tyr Val Arg Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 356

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 356

Glu Ser Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 357

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 357

Asp Arg Thr Thr Tyr Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 358

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 358

Gly Asn Trp Val Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 359

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 359
 Val His Gly Ser Gly Ser Asp Gly Met Asp Val

1 5 10
 <210> 360
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 360
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10
 <210> 361
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 361
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Thr Trp Leu Ala

1 5 10
 <210> 362
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 362

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 363

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 363

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 364

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 364

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn His Leu Asn

1 5 10

<210> 365

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 365

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 366

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 366

Arg Ala Ser Glu Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 367

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 367

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 368

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 368

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Asn Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 369

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 369
 Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10
 <210> 370
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 370
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10
 <210> 371
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 371
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Trp Leu Ala

1 5 10
 <210> 372
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 372

Arg Asp Ser His Ser Ile Thr Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 373

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 373

Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Asn Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 374

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 374

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 375

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 375

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 376

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 376

Ala Ala Ser Thr Leu Glu Asn

1 5

<210> 377

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 377

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 378

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 378

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Arg

1 5

<210> 379

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 379

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 380

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 380

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Arg

1 5

<210> 381

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 381

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 382

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 382

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 383

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 383

Ala Ala Ser His Leu Gln Ser

1 5

<210> 384

<400> 384

000

<210> 385

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 385

Asp Ser Ser Ser Leu Gln Thr

1 5

<210> 386

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 386

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 387

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 387

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 388

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 388

Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 389

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 389

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1

5

<210> 390

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 390

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1

5

<210> 391

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 391

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1

5

<210> 392

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 392

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1

5

<210> 393

<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 393
 Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 394
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 394
 His Gln Tyr Phe Thr Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 395
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 395
 Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 396
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 396

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Val Thr

1 5

<210> 397

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 397

Gln His Phe Tyr Asn Thr Gln Tyr Thr

1 5

<210> 398

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 398

Gln Gln Ser Leu Gln Tyr Pro Ser His Phe

1 5 10

<210> 399

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 399

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 400

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 400

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 401

<211> 30

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 401

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 402

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 402

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 403

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 403

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 404

<400> 404

000

<210> 405

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 405

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 406

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 406

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 407

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 407

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

1 5 10

<210> 408

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 408

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

1 5 10

<210> 409

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 409

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 410

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 410

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 411

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 411

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 412

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 412

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 413

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 413

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 414

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 414

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 415

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 415

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

20

<210> 416

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 416

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 417

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 417

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

1 5 10 15

Tyr Arg Leu Thr Ile Thr Cys

20

<210> 418

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 418

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

1 5 10 15

<210> 419

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 419

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

1 5 10 15

<210> 420

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 420

Trp Tyr His Gln Lys Pro Trp Asn Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 421

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 421

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys			
	20	25	30

<210> 422

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 422

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys			
	20	25	30

<210> 423

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 423

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr

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

20 25 30

<210

> 424

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 424

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 425

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 425

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 426

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 426

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 427

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 427

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 428

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 428

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 429

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 429

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 430

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 430

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Phe Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 431

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 431

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

1 5 10 15

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

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

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 432

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 432

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Thr Thr Asn Ser Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 433

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 433

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Arg Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 434

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 434

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly His Ala Gly Ser Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 435

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 435

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Asp Arg Trp Tyr Met Gly Ser Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 436

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 436

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Trp Gly Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 437

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 437

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Leu Ser Val Ala Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 438

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 438

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Leu Gln Leu Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 439

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 439

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

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

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

115

<210> 440

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 440

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Ser Trp Tyr Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 441

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 441

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Val Ile Glu Val Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 442

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 442

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Ser Pro Ser Ser Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Trp Phe Gly Glu Leu Ser Thr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 443

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 443

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Tyr Val Ala Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 444

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 444

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Ser Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Arg Glu Arg Gly Tyr Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 445

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 445

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Trp Ile His Pro Arg Ser Gly Ala Thr Gly Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Asp Ser Val Phe Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 446

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 446

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

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
	20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
	35	40	45
Gly Trp Ile Ser Pro Arg Ser Gly Val Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe			
	50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Asp Leu Asp Tyr Val Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly			
	100	105	110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
	115		

<210> 447

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 447

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

1	5	10	15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asp Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 448

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 448

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asn His
20 25 30
Tyr Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Met Asn Pro Thr Gly Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 449

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 449

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

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

100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 450

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 450

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Val Ser Pro Ile His Gly Leu Thr Gly Tyr Ala Pro Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val His Gly Ser Gly Ser Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 451

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 451

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 452

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 452

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Thr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 453
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 453
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 454
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 454

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

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 455

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 455

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 456

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 456

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 457

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 457

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 458

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 458

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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 459

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 459

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 Glu Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 460

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 460

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 461

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 461

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 462

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 462

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

35 40 45
Tyr Ala Ala Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 463

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 463

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Asn Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 464

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 464

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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 465

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 465

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

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

85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 466

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 466

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 467

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 467

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 468

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 468

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 469
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 469
 Asp Ile Gln Ile Thr His Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Tyr Arg Leu Thr Ile Thr Cys Arg Asp Ser His Ser Ile Thr Thr Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Trp Asn Ala Pro Lys Leu Met Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Tyr Asn Thr Gln Tyr

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 470
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 470

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 Val Ile Arg Asn Asp

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

 85 90 95
 His Phe Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 471

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 471

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

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

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

85

90

95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 472

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 472

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

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Pro

20

25

30

<210> 473

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 473

Ala Ala Pro Ala

1

<210> 474

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

```

<400> 474
Ala Ala Pro Val
1
<210> 475
<211> 4
<212> PRT
<213
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Nva
<400> 475
Ala Ala Pro Xaa
1

```