



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0111308
(43) 공개일자 2022년08월09일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7022671</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년12월07일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년07월01일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/084831</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/111003
국제공개일자 2021년06월10일</p> <p>(30) 우선권주장
19214104.2 2019년12월06일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
소티오 바이오테크 에이.에스.
체코공화국 17000 프라하 7 잔코프코바 1518/2</p> <p>(72) 발명자
바메르트, 루카스
스위스 4051 바젤 마틴스가쎄 18
키리츠 사딜코바, 렌카
체코공화국 252 62 호로메리체 벨바르스카 991
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이윤기</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 인간화 CLDN18.2 항체

(57) 요약

본 발명은 높은 친화도로 CLDN18.2에 결합하는 인간화 항체를 제공한다. 추가로, 항체는 CLDN18.1에 대한 교차 반응성을 나타내지 않는다. 본 발명은 또한 핵산, 벡터, 숙주 세포 및 의학적 용도를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/33 (2013.01)

C07K 2317/55 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

C07K 2319/40 (2013.01)

(72) 발명자

왈트마이어, 로렌츠

스위스 4058 바젤 페터 로트-스트라쎄 66

베엘리, 로저

스위스 8106 아들리콘 바이 레겐스도르프 레브라인

스트라쎄 34

피비우스, 올리히

독일 82131 가우팅 암 라인 7

명세서

청구범위

청구항 1

각각 서열식별번호(SEQ ID NO:) 1, 서열식별번호 2 및 서열식별번호 3의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 각각 서열식별번호 4, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 6의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하는, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,

- a. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 9 및 서열식별번호 18의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- b. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 10 및 서열식별번호 19의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- c. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 10 및 서열식별번호 20의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 30의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- d. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 12 및 서열식별번호 21의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및 각각 서열식별번호 26, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 30의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- e. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 13 및 서열식별번호 18의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 31의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- f. 각각 서열식별번호 8, 서열식별번호 14 및 서열식별번호 22의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- g. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 15 및 서열식별번호 23의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및 각각 서열식별번호 27, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- h. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 16 및 서열식별번호 23의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열; 또는
- i. 각각 서열식별번호 8, 서열식별번호 17 및 서열식별번호 24의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및 각각 서열식별번호 28, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 31의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하는, 항체 또는 그의 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

- a. 서열식별번호 32의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- b. 서열식별번호 34의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- c. 서열식별번호 35의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- d. 서열식별번호 37의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;

- e. 서열식별번호 39의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- f. 서열식별번호 41의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- g. 서열식별번호 42의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- h. 서열식별번호 44의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열; 또는
- i. 서열식별번호 45의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;

및

- j. 서열식별번호 33의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열;
- k. 서열식별번호 36의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열;
- l. 서열식별번호 38의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열;
- m. 서열식별번호 40의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열;
- n. 서열식별번호 43의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 또는
- o. 서열식별번호 46의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열을 포함하고,

바람직하게는

- p. 서열식별번호 32의 VH 서열;
- q. 서열식별번호 34의 VH 서열;
- r. 서열식별번호 35의 VH 서열;
- s. 서열식별번호 37의 VH 서열;
- t. 서열식별번호 39의 VH 서열;
- u. 서열식별번호 41의 VH 서열;
- v. 서열식별번호 42의 VH 서열;
- w. 서열식별번호 44의 VH 서열 또는
- x. 서열식별번호 45의 VH 서열;

및

- y. 서열식별번호 33의 VL 서열;
- z. 서열식별번호 36의 VL 서열;
- aa. 서열식별번호 38의 VL 서열;
- bb. 서열식별번호 40의 VL 서열;
- cc. 서열식별번호 43의 VL 서열; 또는

dd. 서열식별번호 46의 VL 서열을 포함하는, 항체 또는 그의 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 서열식별번호 32의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열;
- b. 서열식별번호 34의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열;
- c. 서열식별번호 35의 VH 서열 및 서열식별번호 36의 VL 서열;
- d. 서열식별번호 37의 VH 서열 및 서열식별번호 38의 VL 서열;
- e. 서열식별번호 39의 VH 서열 및 서열식별번호 40의 VL 서열;
- f. 서열식별번호 41의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열;
- g. 서열식별번호 42의 VH 서열 및 서열식별번호 43의 VL 서열;
- h. 서열식별번호 44의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열; 또는
- i. 서열식별번호 45의 VH 서열 및 서열식별번호 46의 VL 서열을 포함하는, 항체 또는 그의 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 서열식별번호 49의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- b. 서열식별번호 51의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- c. 서열식별번호 52의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 53의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- d. 서열식별번호 54의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 55의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- e. 서열식별번호 56의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 57의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- f. 서열식별번호 58의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- g. 서열식별번호 59의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 60의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- h. 서열식별번호 61의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열; 또는
- i. 서열식별번호 62의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 63의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열로 이루어지고;

바람직하게는

- j. 서열식별번호 49의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열;
- k. 서열식별번호 51의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열;
- l. 서열식별번호 52의 중쇄 서열 및 서열식별번호 53의 경쇄 서열;
- m. 서열식별번호 54의 중쇄 서열 및 서열식별번호 55의 경쇄 서열;
- n. 서열식별번호 56의 중쇄 서열 및 서열식별번호 57의 경쇄 서열;
- o. 서열식별번호 58의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열;
- p. 서열식별번호 59의 중쇄 서열 및 서열식별번호 60의 경쇄 서열;
- q. 서열식별번호 61의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열; 또는
- r. 서열식별번호 62의 중쇄 서열 및 서열식별번호 63의 경쇄 서열로 이루어진 항체 또는 그의 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 단편과 결합에 대하여 경쟁하는 항체 또는 그의 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 그의 단편의 포맷이 IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 합성 IgG, IgM, F(ab)₂, Fv, scFv, IgGACH2, F(ab')₂, scFvCH3, Fab, VL, VH, scFv4, scFv3, scFv2, dsFv, Fv, scFv-Fc, (scFv)₂, 비-고갈성 IgG, 디아바디, 및 2가 항체, 또는 그의 Fc-조작된 버전으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 항체 또는 그의 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 그의 단편이

- (i) 인간화된 것이고/거나;
- (ii) 단리된 것이고/거나;
- (iii) CLDN18.1에 결합하지 않는 것인 항체 또는 그의 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 그의 단편이 참조 항체와 비교하여 CLDN18.2에 대해 증가된 결합을 나타내고, 임의적으로, 여기서 증가된 결합이 CLDN18.2를 발현하는 세포에 대한 유세포 분석법 적정에 의해 EC50 값 및/또는 maxMFI 값으로 측정되고, 바람직하게는, 여기서 세포가 HEK293T 세포 또는 PA-TU-8988-고 세포이고, 여기서 참조 항체가 서열식별번호 47의 중쇄 서열 및 서열식별번호 48의 경쇄 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 단편.

청구항 10

제9항에 있어서,

- (i) 측정된 항체의 EC50 값이 참조 항체의 EC50 값보다 적어도 10% 더 낮거나, 적어도 20% 더 낮거나, 적어도 40% 더 낮거나, 적어도 50% 더 낮거나 또는 적어도 75% 더 낮고/거나;
- (ii) 측정된 항체의 maxMFI 값이 참조 항체의 maxMFI 값보다 적어도 10% 더 높거나, 적어도 20% 더 높거나, 적어도 40% 더 높거나, 적어도 50% 더 높거나 또는 적어도 75% 더 높고;

여기서, 참조 항체가 서열식별번호 47의 중쇄 서열 및 서열식별번호 48의 경쇄 서열을 포함하는 것인 항체 또는 단편.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산.

청구항 12

제11항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 13

제11항의 핵산, 또는 제12항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

신생물성 질환을

- a. 앓고/거나,
- b. 그가 발생할 위험이 있고/거나,
- c. 그에 대한 진단을 받은

대상체 치료에서 사용하기 위한, 항체 또는 그의 단편, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포.

청구항 15

제14항에 있어서, 신생물성 질환이 췌장암, 위암, 식도암, 난소암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 사용하기 위한 항체 또는 그의 단편.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 밀착 연결은 인접한 상피 또는 내피 세포를 연결하여 장벽을 형성하여 분자가 세포 사이를 통과하지 못하게 막고, 세포 및 조직의 극성을 유지하는 데 도움을 주는 다중단백질 복합체이다. 밀착 연결은 3개의 주요 막횡단 단백질 군: 클라우딘 및 오클루딘, 세포질 판 단백질, 및 신골린으로 이루어진다. 이는 또한 세포골격 및 신호 전달 단백질, 예컨대, 액틴, 미오신 II, 및 PKC도 함유한다. 이들 단백질은 밀착 연결 구조를 유지하기 위해 상호작용한다 (Yu and Turner 2008).
- [0002] 클라우딘은 23개의 단백질로 이루어진 패밀리를 형성한다 (Hewitt, Agarwal, and Morin 2006). 클라우딘 18은 CLDN18 유전자에 의해 코딩된 인간 단백질로, 이는 상피 세포에서 밀착 연결 가닥을 형성한다. 인간 CLDN18은 2개의 선택적 제1 엑손과 선택적으로 스플라이싱하여 2개의 단백질 이소폼, CLDN18.1 (또는 클라우딘 18.1) 및 CLDN18.2 (또는 클라우딘 18.2)를 생성할 수 있다. CLDN18.2는 W02000/015659에서 Zsig28 단백질로 처음 개시되었다. 두 이소폼은 제1 세포의 루프를 포함하는 N-말단 69개 아미노산이 상이하다. 제1 세포의 도메인은 아미노산 28부터 아미노산 80까지 이어진다. 상기 스트레치 내에 CLDN18.1과 CLDN18.2 사이에 상이한 8개의 아미노산이 존재한다. 2개의 상이한 이소폼은 상이한 조직에서 발현되는데, CLDN18.1은 주로 폐 조직에서 발현되는 반면, CLDN18.2는 위 특이성을 나타낸다 (Niimi et al. 2001). 정상 위에서의 CLDN18.2 발현은 위 상피의 분화된 단명 세포로 제한된다. CLDN18.2 발현은 다양한 종양 조직에서도 추가로 확인되었다. 예를 들어, CLDN18.2는 췌장, 식도, 난소 및 폐 종양에서 발현되는 것으로 밝혀졌으며, 이는 별개의 조직학적 서브타입과 상관관계가 있다 (Sahin et al. 2008).
- [0003] 정상 조직에서의 그의 제한된 발현 패턴 및 인간 암에서의 그의 이소성 발현에 비춰 볼 때, CLDN18.2는 상피 종양의 항체 요법을 위한 매력적인 범-암 표적이다. 상기 항체 요법에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. W02004/047863에서는 CLDN18의 스플라이스 변이체가 확인되었고, CLDN18.2로부터 유래된 상이한 펩티드: 글리코실화와 관계없이, CLDN18.2의 N-말단 세포의 펩티드 DQWSTQDLN (서열식별번호(SEQ ID NO:) 68); 주로 비글리코실화된 CLDN18.2의 N-말단 세포의 펩티드 NNPVTAVFNYQ (서열식별번호 69); 및 비글리코실화된 CLDN18.2의 N-말단 세포의 도메인 펩티드 STQDLNNPVTAVF (서열식별번호 70)에 대한 항체가 스크리닝되었다. 또한 CLDN18.1 및 CLDN18.2 이소폼 둘 모두에 공통적인 C-말단 세포의 도메인 중의 범-CLDN18 펩티드 TNFWSTANMYTG (서열식별번호 71)로 스크리닝된 폴리클로날 토끼 항체도 개시되었다. W02005/113587에는 하기 펩티드 서열:

ALMIVGIVLGAIGLLV (서열식별번호 72) 및 RIGSMEDSAKANMTLTSGIMFIVS (서열식별번호 73)에 의해 정의된 CLDN18.2 상의 특이적인 에피토프에 대한 항체가 개시되어 있다. WO2007/7059997에는 N- 및 C-말단 연장부와 함께 CLDN18.2의 제1 세포외 도메인을 포함하는 펩티드 METDTLLWVLLWVPGSTGDAAPARRARTKLGTGLGSTPWWNSADGRMDQWSTQDLNNPVTAVFNYQGLWRSCVRESSGFTGTCRGYFTLLGLPAMLQAVRAAIQHSGGRSRRARTKTHLRRGSE (서열식별번호 74)에 의한 면역화에 의해 수득된, CLDN18.2 특이적인 모노클로날 항체가 개시되어 있다. 상기 면역화에 의해 수득된 항체는 보체 의존성 세포독성 (CDC) 및 항체 의존성 세포 매개 세포독성 (ADCC)에 의한 세포 사멸을 매개한다. 클라우딕시맵(Claudiximab) 또는 졸베크시맵(Zolbetuximab)으로도 알려진 항체 IMAB362는 WO2007/059997 및 WO2016/165762에 개시되어 있다. IMAB362는 무린 모노클로날 항체로부터 유래된 IgG1 항체이며, 임상 용도로 인간 IgG1 불변 영역을 나타내도록 키메라화되었다. WO2008/145338에는 또한 제1 세포외 도메인 (MDQWSTQDLNNPVT (서열식별번호 75), LYNNPVTAVFNYQGL (서열식별번호 76), VFNYQGLWRSCVRES (서열식별번호 77), QGLWRSCVRESSGFT (서열식별번호 78), 및 RSCVRESSGFTGTCRG (서열식별번호 79) 내의 중복 펩티드에 결합하는 항체가 개시되어 있다. 암 조직 절편의 세포에서의 CLDN18.2 발현을 검출하기 위한 진단 목적을 위해 CLDN18.2의 C-말단 부분을 표적화하는 항체를 제조하기 위한 노력의 일환으로, WO2013/167259에는 CLDN18.2의 C-말단 에피토프에 결합하는 항체가 개시되어 있다. 두 에피토프의 서열은 TEDEVQSYPSKHDYV (서열식별번호 80) 및 EVQSYPSKHDYV (서열식별번호 81)이다. WO2013/174509에는 $\gamma\delta$ T 세포를 안정화시키는 작용제, 또는 CLDN18.2의 발현을 안정화 또는 증가시키는 작용제와 항-CLDN18.2 항체의 조합이 제시되어 있다. 항체는 예컨대, 세포독소, 약물 (예컨대, 면역억제제) 또는 방사성동위원소와 같은 치료 모이어티에 접합될 수 있다. WO2014075788에는 CLDN18.2 및 CD3에 결합하는 이중 특이적 항체를 사용하여 암 질환을 치료하는 방법이 개시되어 있다. WO2014/127906에는 CLDN18.2의 발현을 안정화 또는 증가시키는 조합 작용제가 개시되어 있다. WO2016/166122에는 CLDN18.2 결합시 매우 효율적으로 내재화될 수 있고, 따라서, 항체-약물 접합체 (ADC) 개발에 적합한 항-CLDN18.2 모노클로날 항체가 개시되어 있다. 추가로, 각각 절단가능한 SPDB 또는 발린-시트룰린 링커를 사용하여 이루어지는 상기 항체의 약물 DMA 및 MMAE에의 접합도 개시되어 있다. 그러나, 특허 출원에 개시된 모든 항체에도 불구하고, WO2007/059997 및 WO2016/165762에 개시된 키메라 IMAB362만이 현재 임상 시험에서 시험되고 있다. 이러한 항체 및 ADC 이외에도, WO2018/006882에는 항-CLDN18.2 모노클로날 항체를 기반으로 하는 키메라 항원 수용체 (CAR)가 개시되어 있다. WO2018/006882의 항체는 인간화되었으며, 그의 서열은 문헌 [Jiang et al. (2018)]과 관련된 보충 자료 섹션에 개시되어 있다. 인간화 항체를 기반으로 하는 CAR T 세포는 현재 진행성 위 선암종 및 췌장 선암종 환자에서의 I상 임상 시험 (ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03159819)에서 시험되고 있다. CN109762067에는 CDC 및 ADCC에 의해 세포 사멸을 매개하는 다른 항-CLDN18.2 모노클로날 항체도 개시되어 있다. WO2019/173420에는 ADCC 활성을 갖는 항-CLDN18.2 인간화 모노클로날 항체가 개시되어 있다. WO2019/175617에는 IMAB362와 상이한 에피토프에 결합하는 항-CLDN18.2 모노클로날 항체가 개시되어 있다. WO2019/219089에는 CLDN18.2의 돌연변이체에 결합하는 모노클로날 항체가 개시되어 있다.

[0004] 인간 불변 도메인에 이식된 마우스 가변 영역을 갖는 키메라 항체는 종종 여전히 면역원성을 가지며, 이는 항체 제거 및 다른 안전성 관련성을 증진시킬 수 있다 (Sauerborn 2014). 따라서, 환자의 면역 반응을 감소시키고, 그의 치료 활성을 개선시키기 위해서는 항체 서열의 추가 변형이 필요하다. 인간화는 이러한 면역원성을 감소시키기 위해 이중 항체 서열을 변형시키는 프로세스이다 (Saldanha 2014). 그러나, 항체의 인간화는 종종 친화도 손실을 초래한다. 현재 임상적으로 가장 진보된 항-CLDN18.2 항체인 IMAB362는 키메라 항체이다. 따라서, 더 우수한 항-CLDN18.2 항체가 여전히 요구되고 있다. 본 발명은 놀랍게도 IMAB362보다 CLDN18.2에 대해 더 높은 친화도를 갖는 인간화 IMAB362 항체를 개시함으로써 상기 및 다른 요구를 해결하는 것에 관한 것이다.

발명의 내용

[0005] 정의

[0006] "면역글로불린" (Ig)으로도 명명되는 "항체들" 또는 "항체"는 일반적으로 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)인, 4개의 폴리펩티드 쇄를 포함하는 바, 다량체 단백질이거나, 또는 그의 등가 Ig 동족체 (예컨대, 중쇄만을 포함하는 카멜리드 항체, 단일-도메인 항체 (sdAb), 또는 중쇄 또는 경쇄로부터 유래될 수 있는 나노바디)를 포함한다. 용어 "항체"는 그의 표적 결합 능력을 보유하는 변형된 항체 포맷인 항체 기반 결합 단백질을 포함한다. 용어 "항체"는 또한 Ig 분자의 필수 에피토프 결합 특징을 보유하는 그의 전장 기능성 돌연변이체, 변이체 또는 유도체 (제한하는 것은 아니지만, 무린, 키메라, 인간화 및 완전 인간 항체를 포함)를 포함하고, 이중 특이적, 이중특이적, 다중특이적 및 이중 가변 도메인 Ig를 포함한다. Ig 분자는 임의의 부류 (예컨대, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA, 및 IgY) 또는 서브부류 (예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2)의 것 및 알로타입일 수

있다. Ig 분자는 또한 예컨대, Fc γ 수용체 또는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 대한 친화도를 증가 또는 감소시키기 위해 돌연변이화될 수 있다.

[0007] 본원에서 사용되는 바, "항체 단편"은 전장이 아니고, 표적 결합을 나타내는 항체로부터 유래된 적어도 하나의 펩티드쇄를 포함하는 분자에 관한 것이며, 이는 (i) 가변 경쇄 (VL), 가변 중쇄 (VH), 불변 경쇄 (CL) 및 불변 중쇄 1 (CH1) 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편 (F(ab')₂ 단편이 환원되면, 유리 술폰히드릴기를 포함하는 2개의 Fab' 단편이 생성된다); (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진, Fab (Fa) 단편의 중쇄부; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진, 가변 단편 (Fv) 단편; (v) 단일 가변 도메인을 포함하는, 도메인 항체 (dAb) 단편; (vi) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR); (vii) 단일쇄 Fv 단편 (scFv); (viii) VH 및 VL 도메인이 단일 폴리펩티드쇄에서 발현되지만, 동일한쇄상의 두 도메인 사이의 쌍형성을 허용하기에는 너무 짧은 링커를 사용하여 상기 도메인이 또 다른쇄의 상보성 도메인과 쌍을 형성하고, 2개의 항원 결합 부위를 생성하게 하는, 2가 이중특이적 항체인 디아바디; (ix) 상보성 경쇄 폴리펩티드와 함께 한쌍의 항원 결합 영역을 형성하는 한쌍의 탠덤 Fv 세그먼트 (VH-CH1-VH-CH1)을 포함하는 선형 항체; (x) 이중 가변 도메인 면역글로불린 (xi) 면역글로불린 중쇄 및/또는 경쇄의 다른 비-전장 부분, 또는 그의 돌연변이체, 변이체 또는 유도체를 단독으로 또는 임의의 조합으로 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0008] 본원에서 사용되는 바, "항체 기반 결합 단백질"은 다른 비-면역글로불린 또는 비-항체 유래 성분과 관련하여 적어도 하나의 항체 유래 VH, VL 또는 CH 면역글로불린 도메인을 함유하는 임의의 단백질을 나타낼 수 있다. 상기 항체 기반 단백질은 (i) 면역글로불린 CH 도메인의 전부 또는 그 일부를 포함하는 수용체 또는 수용체 성분을 포함하는 결합 단백질의 Fc-융합 단백질, (ii) VH 및 또는 VL 도메인이 대체 분자 스캐폴드에 커플링된 결합 단백질, 또는 (iii) 면역글로불린 VH, 및/또는 VL, 및/또는 CH 도메인이 보통 자연적으로 발생된 항체 또는 항체 단편에서는 발견되지 않는 방식으로 조합 및/또는 어셈블리된 분자를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0009] 본원에서 사용되는 바, "변형된 항체 포맷"은 폴리알킬렌 옥시드-변형된 scFv, 모노바디, 디아바디, 카멜리드 항체, 도메인 항체, 이중 또는 삼중특이적 항체, IgA, 또는 J쇄 및 분비 성분에 의해 연결된 2개의 IgG 구조, 샤크 항체, 신세계 영장류 프레임워크 및 비-신세계 영장류 CDR, 힌지 영역이 제거된 IgG4 항체, CH3 도메인으로 조작된 2개의 추가 결합 부위가 있는 IgG, Fc 감마 수용체에 대한 친화도가 증진 또는 감소되도록 Fc 영역이 변경된 항체, CH3, VL, 및 VH를 포함하는 이량체화된 구축물 등을 포함한다.

[0010] 카바트 넘버링 체계(Kabat numbering scheme) (Martin and Allemn 2014)는 본 개시된 항체에 적용되었다.

[0011] 본원에서 언급되는 바, "CLDN18.2에 선택적으로 결합한다" 또는 "CLDN18.2에 선택적으로 결합하는"이라는 용어는 항체가 CLDN18.1에는 어떤 (특이적) 결합도 보이지 않으면서, CLDN18.2에 결합을 보인다는 것을 지칭한다. 따라서, CLDN18.2에 선택적으로 결합하는 항체는 CLDN18.1에 대한 교차 반응성을 나타내지 않는다.

[0012] 본 명세서 및 청구범위에서 "포함하는"이라는 용어가 사용되는 경우, 다른 요소를 배제하지 않는다. 본 발명의 목적을 위해, "~로 이루어진"이라는 용어는 "~로 구성된"이라는 용어의 바람직한 실시양태로 간주된다. 이러한 군이 적어도 특정 개수의 실시양태를 포함하는 것으로 정의된다면, 이 또한 바람직하게는 이들 실시양태로만 이루어진 군을 개시하는 것으로 이해되어야 한다.

[0013] 단수 명사를 언급할 때, 예컨대, "하나"와 같은 단수 형태가 사용되는 경우, 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 복수의 해당 명사를 포함한다.

[0014] 기술 용어는 상식적으로 사용된다. 특정 용어에 특정한 의미가 전달되는 경우, 용어의 정의는 하기 해당 용어가 사용되는 맥락에서 제공될 것이다.

[0015] 설명

[0016] 본 발명자들은 놀랍게도 하기 실시양태에 추가로 기술된 바와 같은 신규한 항-CLDN18.2 항체를 확인하였다. 이들 항체는 IMAB362 항체보다 더 높은 친화도로 CLDN18.2에 결합한다.

[0017] 그러므로, 한 실시양태에서, 본 발명은 각각 서열식별번호 1, 서열식별번호 2 및 서열식별번호 3의 중쇄 상보성 결정 영역 (HCDR) HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 컨센서스 서열, 및 각각 서열식별번호 4, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 6의 경쇄 상보성 영역 (LCDR) LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 컨센서스 서열을 포함하는, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 각 컨센서스 서열은 표 1에서 살펴볼 수 있다. 컨센서스 서열로부터 유래된 CDR의 임의의 조합에 기초하고, CLDN18.2에 결합하는 임의의 항체 또는 그의 단편이 본 발명의 일부인 것으로

이해된다.

[0018] 바람직한 실시양태에서, 단리된 항체 또는 그의 기능성 단편은 CLDN18.2에는 결합하지만, CLDN18.1에는 결합하지 않는다. 그러므로, 제공된 항체는 CLDN18.2에 특이적으로 결합한다.

[0019] <표 1>

[0020] 표 1: 단리된 항체 CDR 컨센서스 서열

CDR	서열	SEQ ID
HCDR1	GYXFTSYWIG 3번째 위치의 X는 T 또는 S이다.	SEQ ID NO: 1
HCDR2	GXIYPXXXXTTYX 2번째 위치의 X는 N 또는 I이고; 6번째 위치의 X는 S 또는 G이고; 7번째 위치의 X는 A, E 또는 D이고; 8번째 위치의 X는 A 또는 S이고; 9번째 위치의 X는 Y 또는 D이고; 11번째 위치의 X는 N 또는 R이고; 마지막 위치의 X는 A 또는 S이다.	SEQ ID NO: 2
HCDR3	XRXRWRGNSFDX 1번째 위치의 X는 A 또는 T이고; 3번째 위치의 X는 L, M, I 또는 Q이고; 마지막 위치의 X는 A 또는 Y이다.	SEQ ID NO: 3
LCDR1	KSSQSXLNSGNQKNYLX 6번째 위치의 X는 L 또는 V이고; 마지막 위치의 X는 T 또는 A이다.	SEQ ID NO: 4
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO: 5
LCDR3	QXDYSYPXT 2번째 위치의 X는 N 또는 Q이고; 8번째 위치의 X는 L 또는 F이다.	SEQ ID NO: 6

[0021]

[0022] 항체 결합 또는 결합 친화도는 일반적으로 평형 회합 또는 해리 상수 (각각 K_a 또는 K_d)로 표시되며, 이는 차례로 해리 및 결합 속도 상수 (각각 k_{off} 및 k_{on})의 반비이다. 따라서, 속도 상수의 비가 동일하게 유지되는 한, 등가 친화도는 다른 속도 상수에 상응할 수 있다. 결합 친화도 및/또는 속도 상수는 예컨대, ELISA, 유세포 분석법 (FC) 적정, 등온 적정 열량 측정 (ITC), 비어코어(Biacore) (SPR), 생물층 간섭법 또는 형광 편광과 같이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있거나, 또는 본원에 설명된 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 경우에, 항원의 성질에 기인하여, 항체의 K_a 또는 K_d 측정이 어려울 수 있다. 이는 특히 클라우딘과 같은 통합 막 단백질인 경우에 그러하다 (Hashimoto et al. 2018). 상기 경우에, 통합 막 단백질은 프로테오리포솜 또는 리포입자로 발현될 수 있다. 상기 리포입자는 플라스틱에 고정될 수 있으며, 고정화된 항원에 대한 항체의 결합 친화도를 측정하기 위해 ELISA 검정법에 사용될 수 있다. 따라서, K_a 또는 K_d 값 대신, 각각의 시험되는 항체 또는 그의 기능성 단편에 대해 최대 유효 농도의 절반 (EC50)값을 계산할 수 있으며, 이는 그의 결합 친화도를 반영할 수 있다. 하기 실시예 3 및 도 2는 표 1의 컨센서스 서열에 포함된 CDR을 갖는 항체의 ELISA 검정 결합 친화도 곡선을 예시한다. 그러므로, 결합은 EC50 값 (실시예 4의 표 4) 및 상단 곡선 값 (도 4)을 사용하여 정량화되는 실시예 4에서와 같이 결정될 수 있다. EC50 값 및 상단 곡선 값 (maxMFI)은 놀랍게도 본 발명의 인간화 항체가 더 높은 결합 친화도를 가지며, 즉, 본 발명의 인간화 항체가 IMAB362 항체보다 CLDN18.2에 대해 증가된 결합을 보인다는 것을 나타낸다. 또한 최대 평균 형광 강도 (maxMFI)를 사용하여 항체의 결합을 정량화할 수도

있다. 동일한 표적에 결합하는 두 항체를 비교할 때, maxMFI가 더 높다는 것은 친화도가 더 높고/거나, 오프 속도가 더 낮다는 것을 시사하는 것이다. CLDN18.2를 발현하는 HEK293T 세포 또는 PA-TU-8988S-고(PA-TU-8988S-High) 세포에서 FC에 의해 결합을 측정할 때, MaxMFI는 실시예 4에 제시된 바와 같이 결정될 수 있고, 본 발명의 항체에 대한 maxMFI 값은 표 4에 제시되어 있다.

[0023] 따라서, 바람직하게는, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 IMAB362 항체보다 더 높은 친화도로 CLDN18.2에 결합한다. 차례로, 도 1D는 시험된 모든 항체가 CLDN18.1을 발현하는 HEK293T 세포에 결합하지 않으며, 따라서, 시험된 모든 항체가 CLDN18.2에 선택적으로 결합한다는 것을 보여주는 것이다. 추가로, 바람직한 실시양태에서, 상기 항체 또는 그의 단편은 인간화된 것이다.

[0024] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0025] a. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 9 및 서열식별번호 18의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0026] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

[0027] b. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 10 및 서열식별번호 19의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0028] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

[0029] c. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 10 및 서열식별번호 20의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0030] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 30의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

[0031] d. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 12 및 서열식별번호 21의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0032] 각각 서열식별번호 26, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 30의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

[0033] e. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 13 및 서열식별번호 18의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0034] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 31의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

[0035] f. 각각 서열식별번호 8, 서열식별번호 14 및 서열식별번호 22의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0036] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

[0037] g. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 15 및 서열식별번호 23의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0038] 각각 서열식별번호 27, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

[0039] h. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 16 및 서열식별번호 23의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0040] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열; 또는

[0041] i. 각각 서열식별번호 8, 서열식별번호 17 및 서열식별번호 24의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0042] 각각 서열식별번호 28, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 31의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하는, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 제공한다.

[0043] 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 것이다. 상기 기술된 바와 같이, 상기 신규한 인간화 항체는 예를 들어, EC50 및 maxMFI 값에 의해 제시된 바와 같이, IMAB362 항체보다 더 높은 친화도로 CLDN18.2에 결합한다. 추가로, 제공된 항체는 CLDN18.2에 선택적으로 결합한다.

[0044] 추가의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0045] a. 서열식별번호 32의 VH 서열;

[0046] b. 서열식별번호 34의 VH 서열;

[0047] c. 서열식별번호 35의 VH 서열;

[0048] d. 서열식별번호 37의 VH 서열;

[0049] e. 서열식별번호 39의 VH 서열;

[0050] f. 서열식별번호 41의 VH 서열;

- [0051] g. 서열식별번호 42의 VH 서열;
- [0052] h. 서열식별번호 44의 VH 서열; 또는
- [0053] i. 서열식별번호 45의 VH 서열;
- [0054] 및
- [0055] j. 서열식별번호 33의 VL 서열;
- [0056] k. 서열식별번호 36의 VL 서열;
- [0057] l. 서열식별번호 38의 VL 서열;
- [0058] m. 서열식별번호 40의 VL 서열;
- [0059] n. 서열식별번호 43의 VL 서열; 또는
- [0060] o. 서열식별번호 46의 VL 서열을 포함하는, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 제공한다.
- [0061] 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 것이다. 상기 기술된 바와 같이, 상기 신규한 인간화 항체는 예를 들어, EC50 및 maxMFI 값에 의해 제시된 바와 같이, IMAB362 항체보다 더 높은 친화도로 CLDN18.2에 결합한다. 추가로, 제공된 항체는 CLDN18.2에 선택적으로 결합한다. VH 및 VL 영역의 임의의 조합에 기초하고, CLDN18.2에 결합하는 임의의 단리된 항체 또는 그의 단편이 본 발명의 일부인 것으로 이해된다. 바람직한 실시양태에서, 항체 또는 그의 기능성 단편은 CLDN18.2에는 결합하지만, CLDN18.1에는 결합하지 않는다.
- [0062] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은
- [0063] a. 서열식별번호 32의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열;
- [0064] b. 서열식별번호 34의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열;
- [0065] c. 서열식별번호 35의 VH 서열 및 서열식별번호 36의 VL 서열
- [0066] d. 서열식별번호 37의 VH 서열 및 서열식별번호 38의 VL 서열;
- [0067] e. 서열식별번호 39의 VH 서열 및 서열식별번호 40의 VL 서열;
- [0068] f. 서열식별번호 41의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열;
- [0069] g. 서열식별번호 42의 VH 서열 및 서열식별번호 43의 VL 서열;
- [0070] h. 서열식별번호 44의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열; 또는
- [0071] i. 서열식별번호 45의 VH 서열 및 서열식별번호 46의 VL 서열을 포함하는, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편에 관한 것이다.
- [0072] 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 것이다. 또한, 상기 기술된 바와 같이, 상기 신규한 인간화 항체는 예를 들어, EC50 및 maxMFI 값에 의해 제시된 바와 같이, IMAB362 항체보다 더 높은 친화도로 CLDN18.2에 결합한다. 추가로, 제공된 항체는 CLDN18.2에 선택적으로 결합한다.
- [0073] 추가 실시양태에서, 본 발명은
- [0074] a. 서열식별번호 49의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열;
- [0075] b. 서열식별번호 51의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열;
- [0076] c. 서열식별번호 52의 중쇄 서열 및 서열식별번호 53의 경쇄 서열;
- [0077] d. 서열식별번호 54의 중쇄 서열 및 서열식별번호 55의 경쇄 서열;
- [0078] e. 서열식별번호 56의 중쇄 서열 및 서열식별번호 57의 경쇄 서열;
- [0079] f. 서열식별번호 58의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열;
- [0080] g. 서열식별번호 59의 중쇄 서열 및 서열식별번호 60의 경쇄 서열;
- [0081] h. 서열식별번호 61의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열; 또는

- [0082] i. 서열식별번호 62의 중쇄 서열 및 서열식별번호 63의 경쇄 서열로 이루어진, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 제공한다.
- [0083] 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 것이다. 또한, 상기 기술된 바와 같이, 상기 신규한 인간화 항체는 예를 들어, EC50 및 maxMFI 값에 의해 제시된 바와 같이, IMAB362 항체보다 더 높은 친화도로 CLDN18.2에 결합한다. 추가로, 제공된 항체는 CLDN18.2에 선택적으로 결합한다.
- [0084] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편으로서, 항체 또는 그의 단편은 인간화된 것인, 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 모노클로날 항체의 인간화는 잘 확립되어 있다. 문헌 [The Handbook of Therapeutic Antibodies, Second Edition]은 모노클로날 항체의 인간화 (Saldanha 2014), 상기 항체 분석을 위한 생물정보학 도구 (Martin and Allemm 2014) 또는 치료 항체의 개발 및 제조 (Jacobi et al. 2014)에 대한 충분한 정보를 제공한다. 인간 치료제로서 사용되는 경우, 인간화 항체는, 특히 반복 투여 후에 본 발명의 항체의 치료 이익을 제한하고 부작용의 위험을 증가시킬 수 있는 항-약물 항체를 유도하는 위험이 키메라 항체와 비교하여 더 낮다.
- [0085] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLDN18.2에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 기능성 단편을 제공한다.
- [0086] 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 CLDN18.1에 결합하지 않는다. 따라서, 이는 교차 반응성을 나타내지 않는다.
- [0087] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호 58의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열로 이루어진, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 기능성 단편을 제공한다.
- [0088] 추가의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 항체의 아미노산 서열과 적어도 80%의 동일성, 적어도 85%의 동일성, 적어도 90%의 동일성, 적어도 95%의 동일성 또는 적어도 98%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 항체에 관한 것이다. 바람직하게는, 항체는 예를 들어, EC50 및 maxMFI 값에 의해 제시된 바와 같이, IMAB362 항체보다 더 높은 친화도로 CLDN18.2에 결합하고/거나, CLDN18.2에 선택적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체는 인간화된 것이다.
- [0089] 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 그의 단편과 결합에 대하여 경쟁하는, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열식별번호 58의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열로 이루어진 항체와 결합에 대하여 경쟁한다. 한 실시양태에서, 항체는 인간화된 것이다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 항체는 IMAB362의 결합 친화도와 비교하여 동일하거나, 또는 증가된 결합 친화도를 나타낸다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호 58의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열로 이루어진 항체의 결합 친화도와 비교하여 동일하거나, 또는 증가된 결합 친화도를 나타낸다. 결합 친화도는 임의의 적합한 수단에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 항체의 결합은 CLDN18.2를 발현하는 HEK295T 세포 또는 PA-TU-8988-고 세포에 대한 유세포 분석법 적정에 의해 EC50 값 또는 maxMFI로서 측정될 수 있다.
- [0090] 또 다른 실시양태에서, 항체 (또는 존재할 때, 항체 단편)의 Fc 도메인은 예컨대, 하기 표 2에 열거된 변형 또는 돌연변이와 같은, 변형 또는 돌연변이를 포함할 수 있다. 상기 변형 또는 돌연변이는 항체의 Fc 도메인의 이펙터 활성을 조정하기 위해 도입될 수 있다. 항체의 변형은 또한 항체 HC 및/또는 LC 쇄의 C-말단 단부에 부가된 펩티드 태그를 포함할 수 있다. 상기 태그는 예컨대, 단백질 정제 또는 단백질 접합을 위해 사용될 수 있다.
- [0091] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 합성 IgG, IgM, F(ab)₂, Fv, scFv, IgGACH2, F(ab')₂, scFvCH3, Fab, VL, VH, scFv4, scFv3, scFv2, dsFv, Fv, scFv-Fc, (scFv)₂, 비-고갈성 IgG, 디아바디, 2가 항체 또는 그의 Fc-조작된 버전으로부터 선택되는 포맷의, CLDN18.2에 결합하는 단리된 인간화 항체 또는 그의 단편을 제공한다.
- [0092] 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG1 타입의 항체이다. 면역글로불린의 Fc 영역은 다중 Fcγ 수용체 (FcγR) 및 보체 단백질 (예컨대, C1q)과 상호작용하고, 항체 의존성 세포 세포독성 (ADCC), 항체 의존성 세포 식세포작용 (ADCP) 또는 보체-의존성 세포독성 (CDC)을 통한 표적화된 세포 제거와 같은 면역 이펙터 기능을 매개한다. 치료 접근법을 위해, Fc 관련 이펙터 기능을 증진시키거나, 또는 침묵화시키는 것이 유익할 수 있다. 면역글로불린 (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) 타입은 그의 공지된 활성을 고려하여 Fc 도메인과 관련된 항체의 원하는 이펙터 기능에 따라 선택될 수 있다. 합성 면역글로불린, 예컨대, IgG2 아미노산 118 내지 260 및 IgG4 아미노산

261 내지 447를 포함하는 면역글로불린, 또는 IgG4로부터의 점 돌연변이를 포함하는 IgG2 변이체 (예컨대, H268Q/V309L/A30S/P331S) 또한 사용할 수 있다. 상기 합성 면역글로불린은 항체의 이펙터 기능을 감소시킨다. Fc-조작된 면역글로불린은 또한 항체 이펙터 기능을 조정하는 데 사용될 수 있다. 표 2는 상기 Fc 조작의 예를 보여주는 것이다. 변경된 푸코실화를 갖는 생산 세포주에서의 발현은 또한 항체의 약동학적 성질을 조정하기 위해 Fc γ R 결합에 영향을 줄 수 있다.

<표 2>

표 2: 항체 이펙터 기능을 조정하는 변형의 예. 달리 언급되지 않는 한, 돌연변이는 IgG1 서브부류에 있다 (Wang, Mathieu, and Brezski 2018).

조작 및 의도된 기능	돌연변이	참고문헌
<i>ADCC 증진</i>		
Fc γ RIIIa 결합 증가	- F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L - S239D/I332E - S298A/E333A/K334A - 한 중쇄에서: L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A, 맞은편 중쇄에서: D270E/K326D/A330M/K334E	(Stavenshagen et al. 2007) (Lazar et al. 2006) (Shields et al. 2001) (Mimoto et al. 2013)
Fc γ RIIIa 결합 증가, Fc γ RIIb 결합 감소	S239D/I332E/A330L	(Lazar et al. 2006)
<i>ADCP 증진</i>		
Fc γ RIIa 결합 증가, Fc γ RIIIa 결합 증가	G236A/S239D/I332E	(Richards et al. 2008)
<i>CDC 증진</i>		
C1q 결합 증가	- K326W/E333S - S267E/H268F/S324T - IgG1/IgG3 교차 서브부류	(Idusogie et al. 2001) (Moore et al. 2010) (Natsume et al. 2008)
옥량체화	E345R/E430G/S440Y	(Diebolder et al. 2014)
<i>이펙터 기능 감소</i>		
아글리코실화	N297A 또는 N297Q 또는 N297G	(Bolt et al. 1993; Leabman et al. 2013; Tao and Morrison 1989; Walker et al. 1989)
Fc γ R 및 C1q 결합 감소	- L235E - IgG1: L234A/L235A 또는 L234A/L235A/P329G - IgG4: F234A/L235A - IgG2/IgG4 교차 이소형 - IgG2: H268Q/V309L/A330S/P331S - IgG2: V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S	(Alegre et al. 1992) (Xu et al. 2000; Lo et al. 2017) (Xu et al. 2000) (Rother et al. 2007) (An et al. 2009) (Vafa et al. 2014)
<i>반감기 증가</i>		
pH 6.0에서 FcRn 결합 증가	- M252Y/S254T/T256E - M428L/N434S	(Dall'Acqua et al. 2002) (Zalevsky et al. 2010)

조작 및 의도된 기능	돌연변이	참고문헌
<i>공동 인계이전 증진</i>		
Fc γ RIIb 결합 증가	S267E/L328F	(Chu et al. 2008)
Fc γ RIIa 결합 증가, Fc γ RIIIa 결합 감소	N325S/L328F	(Shang et al. 2014)

항체의 생체내 반감기 또한 조정될 수 있다. Fc 도메인은 항체의 안정성 및 혈청 반감기에서 중심적인 역할을 한다. 치료 접근법을 위해, 항체 반감기는 Fc 도메인이 누락된 항체 단편, 또는 말단절단된 Fc 도메인을 포함하는 항체 단편, 예컨대, F(ab)₂, Fv, scFv, IgGACH2, F(ab')₂, scFvCH3, Fab, VL, VH, scFv4, scFv3, scFv2,

dsFv, Fv, scFv-Fc 또는 (scFv)₂를 사용하여 감소될 수 있다. 항체는 또한 디아바디 또는 2가 항체 형태일 수 있다. 디아바디 또는 2가 항체를 사용하여 표적에 대한 친화도를 증가시켜 더 낮은 투여량을 허용할 수 있다. Fc 도메인이 누락되거나, 또는 말단절단된 Fc 도메인을 포함하는 기능성 단편 또한 예컨대, 키메라 항원 수용체 T 세포 (CAR T 세포) 또는 이종특이적 T 세포 인게이지 (BiTE)와 같은 다른 치료 접근법의 개발에도 사용될 수 있다. CAR 구축물에서, 하나의 VH 및 하나의 VL 도메인은 전형적으로 짧은 펩티드 링커에 의해 연결되어 단일쇄 가변 단편 (scFv)을 형성하고, scFv 단편은 추가로 막횡단 도메인 및 세포질내 T 세포 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 (예컨대, CD3 ζ로부터의 것) 및 공동 자극 분자의 추가 도메인 (예컨대, CD28, 4-1BB(CD127) 또는 OX40로부터의 것)에 연결된다 (Chang and Chen 2017). scFv 단편에 사용된 VH 및 VL 도메인은 표 3에 열거된 항체 중 하나일 수 있다. BiTE는 전형적으로 2개의 상이한 항체의 두 scFv의 융합으로 이루어진다. 한 scFv 도메인은 표 3에 열거된 CLDN18.2에 결합하는 단리된 항체의 것일 수 있는 반면, 다른 scFv 도메인은 예컨대, CD3, CD16, NKG2D, Nkp46, CD2, CD28 또는 CD25에 결합하는 항체로부터의 것이다. BiTE 항체 포맷 및 T 세포 재유도에 사용되는 다른 이종특이적 항체 포맷에 대한 충분한 가이드는 문헌 [Diego Ellerman (2019)]에 의한 리뷰에서 살펴볼 수 있다.

[0098] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호 65의 불변 경쇄 영역 (CL) 및 바람직하게는, 서열식별번호 66의 불변 중쇄 영역 CH1 및 Fc 영역을 갖고, 불변 중쇄 영역 CH2 중에 L234A/L235A 돌연변이를 갖는, Fc γR 결합이 감소된, CLDN18.2에 결합하는 인간화 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명은 불변 중쇄 영역 CH1 및 Fc 영역 중에 L234A/L235A/P329G 돌연변이를 갖고, Fc γR 결합이 추가로 더 감소된, 서열식별번호 67의 불변 중쇄 영역 CH1 및 Fc 영역을 갖는 항체를 제공한다.

[0099] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호 66의 불변 중쇄 영역 CH1 및 Fc 영역에 회합된 서열식별번호 41의 VH 서열, 및 서열식별번호 65의 불변 경쇄 영역 (CL)을 갖는 것에 회합된 서열식별번호 33의 VL 서열을 포함하고, CLDN18.2에 결합하는 단리된 인간화 항체 또는 그의 단편을 제공한다.

[0100] 추가의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLDN18.1에 결합하지 않는, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 따라서, 항체는 CLDN18.1에 대한 교차 반응성, 또는 그에의 교차 결합을 나타내지 않는다. 항체의 표적 단백질에의 결합은 표적 단백질을 발현하는 세포에서의 유세포 분석법에 의해 시험될 수 있다. 시험되는 항체의 그의 표적 단백질에의 특이적 결합은 히스토그램 플롯에서 시각화될 수 있다. 상기 플롯은 항체가 발현된 표적 단백질에 특이적으로 결합할 때 높은 형광 신호를 갖는 피크를 생성하고, 항체가 발현된 표적 단백질에 결합하지 않거나, 매우 약하게만 결합할 때에는 낮은 형광 신호를 갖는 피크를 생성한다. 상기 히스토그램은 HEK293T 세포에서 발현된 CLDN18.1이 아닌 CLDN18.2에의 본 발명의 항체의 결합을 보여주는 도 1에서 살펴볼 수 있다. 결합 정도는 또한 유세포 분석법에 의해 측정된 최대 평균 형광 강도 (maxMFI)를 보여주는 막대 그래프로 표시될 수도 있으며, 높은 maxMFI는 강한 결합을 반영하고, 낮은/없는 maxMFI는 비결합을 반영한다. 상기 결합 검정법의 예는 실시예 4에서 살펴볼 수 있다.

[0101] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또 다른 모이어티에도 결합하는, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 상기 모이어티는 방사성동위원소, 형광 태그, 조직학적 마커, 세포독소 또는 시토킴을 포함할 수 있다. 모이어티의 결합은 관련 기술분야에 공지된 링커에 의해 촉진될 수 있다.

[0102] 추가의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 단편으로서, 여기서 항체 또는 그의 단편은 항체 IMAB362보다 CLDN18.2에 대해 더 강한 결합을 보이는 것인 항체 또는 단편을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명은 CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 단편으로서, 여기서 항체 또는 그의 단편은 항체 IMAB362보다 높은 친화도로 CLDN18.2에 결합하는 것인 항체 또는 단편을 제공한다. 결합 친화도 및/또는 속도 상수는 예컨대, ELISA, 유세포 분석법 적정, 등온 적정 열량 측정 (ITC), 비어코어 (SPR), 생물층 간섭법 또는 형광 편광과 같이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있거나, 또는 본원에 설명된 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 본 발명자들은 예를 들어, 실시예 3에 제시된 바와 같이 ELISA에 의해, 또는 실시예 4에 제시된 바와 같이 FC 적정 실험에 의해 CLDN18.2에의 항체의 친화도를 결정하였다. CLDN18.2를 함유하는 리포입자에 대한 ELISA에서, 모든 인간화 항체 hGBA-1 내지 hGBA-9는 IMAB362보다 더 높은 최대 결합 값 (MFI로 표시)을 갖는다. CLDN18.2를 과다 발현하는 HEK293T 세포, 또는 CLDN18.2를 내인적으로 발현하는 PA-TU-8988S 세포에서의 FC 적정 실험에서, 모든 인간화 항체 hGBA-1 내지 hGBA-9는 항체 IMAB362보다 더 높은 최대 결합 값 (MFI 단위로 표시) 및 더 낮은 EC50 값 (μg/ml로 표시)을 가지며, 이는 항체 IMAB362보다 본 발명의 인간화 항체의 CLDN18.2에의 친화도가 더 높다는 것을 시사하는 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명에서 제공된 항체는 항체 IMAB362에 대해 측정된 EC50 값보다 적어도 10% 더 낮거나, 적어도 20% 더 낮거나, 적어도 40% 더 낮거나, 적어도 50% 더 낮거나 또는 적어

도 75% 더 낮은 측정된 EC50 값을 갖는다. 한 실시양태에서, 제공된 항체는 항체 IMAB362에 대해 측정된 maxMFI 값보다 적어도 10% 더 높거나, 적어도 20% 더 높거나, 적어도 40% 더 높거나, 적어도 50% 더 높거나 또는 적어도 75% 더 높은 측정된 maxMFI 값을 갖는다.

[0103] IMAB362 항체의 중쇄 및 경쇄 서열은 예컨대, 본원에서 서열식별번호 47 및 서열식별번호 48로 제공된다.

[0104] 한 실시양태에 따라, 본 발명은 CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산 서열을 제공한다. 핵산 서열은 CDR 단독, VH 및 VL 영역, 또는 항체의 전체 중쇄 및 경쇄를 코딩할 수 있다. 이들 핵산 서열은 표 3에서 살펴볼 수 있다. 핵산 서열은 또한 F(ab)₂, Fv, scFv, IgGACH2, F(ab')₂, scFvCH3, Fab, VL, VH, scFv4, scFv3, scFv2, dsFv, Fv, scFv-Fc, (scFv)₂, 비-고갈성 IgG, 디아바디, 2가 항체 또는 그의 Fc-조작된 버전을 코딩할 수 있다. 코딩된 면역글로불린은 IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 합성 IgG, IgM 또는 그의 돌연변이화 및 Fc-조작된 버전일 수 있다.

[0105] 추가의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLDN18.2에 결합하는 항체 기반 결합 단백질, 예컨대, 적어도, 개시된 항체의 CLDN18.2 결합 도메인 및 항체와 관련이 없는 또 다른 단백질 도메인을 포함하는 단백질을 제공한다. 본 발명은 또한 CLDN18.2에 결합하는 변형된 인간화 항체 포맷을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 항체 기반 결합 단백질은 CLDN18.1에는 결합하지 않는다.

[0106] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산을 제공한다. 상기 핵산 서열은 다른 요소를 추가로 코딩할 수 있고, CLDN18.2에 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)의 일부일 수 있다. CAR T 세포 구축에 대한 충분한 가이드는 문헌 [Chang and Chen (2017)] 또는 [June and Sadelain (2018)]에서 살펴볼 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 CLDN18.2에 결합하는 본 발명의 항체 또는 그의 기능성 단편을 포함하는 인공 T 세포 수용체를 생성하도록 유전적으로 조작된 T 세포를 제공한다. 바람직한 실시양태에서, CAR 구축물은 CLDN18.1에 결합하지 않는다.

[0107] 본 발명은 또한 상기 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 발현 벡터는 포유동물 세포, 박테리아, 진균 또는 곤충 세포 발현을 목적으로 하는 발현 벡터일 수 있고, 항체 또는 그의 기능성 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 발현 벡터를 보유하는 숙주 세포의 타입에 대해 선택될 수 있다. 상기 벡터의 구축에 대한 충분한 가이드는 문헌 [Green and Sambrook (Green and Sambrook 2012)]에서 살펴볼 수 있다. 포유동물 세포, 특히, CHO 세포에 대한 발현 벡터가 바람직하다.

[0108] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 발현 벡터를 포함하거나, 또는 그의 게놈 내로 CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산이 통합된 숙주 세포를 제공한다. 숙주 세포는 포유동물 세포 또는 세포주, 박테리아, 진균 또는 곤충 세포일 수 있다. 포유동물 세포, 특히, CHO 세포가 바람직하다.

[0109] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 신생물성 질환을 앓고 있거나, 신생물성 질환이 발생할 위험이 있는 대상체 치료에서 사용하기 위한, 및/또는 신생물성 질환 진단을 받은 대상체의 치료를 위한, 본원에 기술된 바와 같은, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편, 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산, 핵산을 포함하는 벡터, 또는 핵산 또는 핵산을 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다. 개시된 항체 또는 그의 단편은 단일 요법으로서, 또는 바람직하게는 신생물성 질환의 확립된 치료 표준과의 조합 요법으로서 사용될 수 있다.

[0110] 추가의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 신생물성 질환 치료용 의약 제조를 위한, 본원에 제공된 바와 같은, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편의 용도를 제공한다.

[0111] 신생물성 질환은 췌장암, 위암, 식도암, 난소암 및 폐암으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 질환일 수 있다. 치료하고자 하는 신생물성 질환은 CLDN18.2의 과다발현을 특징으로 하는 것으로 이해된다.

[0112] 본 발명의 또 다른 실시양태는 치료 유효량의, 본원에 제공된 바와 같은, CLDN18.2에 결합하는 단리된 인간화 항체 또는 그의 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 항체 또는 그의 단편을 사용하여, 췌장암, 위암, 식도암, 난소암 또는 폐암을 비롯한, 신생물성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 치료 방법은 단일 요법 또는 바람직하게는 신생물성 질환의 확립된 치료 표준과의 조합 요법일 수 있다.

[0113] CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편, 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산, 핵산을 포함하는 벡터, 또는 핵산 또는 핵산을 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물 또한 제공한다.

[0114] 바람직하게는, 체장암, 위암, 식도암, 난소암 또는 폐암을 앓는 환자는 본원에 제공된 바와 같은, CLDN18.2에 결합하는 단리된 인간화 항체 또는 그의 단편으로 치료될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0115] 도 1: 인간화 항체 및 IMAB362의 FACS 결합 검정법. huCLDN18.2 또는 huCLDN18.1을 안정적으로 발현하는 HEK293T 세포에서 선택된 항체의 huCLDN1.2 및 huCLDN18.1에의 결합을 시험하였다. 표적 단백질을 발현하지 않는 모체 HEK293T 세포를 음성 대조군으로 사용하였다. 1a: A: IMAB362, B: hGBA-1, C: hGBA-2, D: hGBA-3, E: hGBA-4, F: hGBA-5, G: hGBA-6, H: hGBA-7, I: hGBA-8, J: hGBA-9, K: 2차 항체 단독, L: 범-CLDN18 항체; 도 1b: 모체 HEK293T 세포, 또는 huCLDN18.2 또는 huCLDN18.1을 발현하는 HEK293T 세포에서의 IMAB362 대비 각 인간화 항체에 대한 FACS 결합 데이터의 평균 형광 강도 (MFI)를 보여주는 막대 그래프.

도 2: 2a-d: IMAB362와 비교한 인간화 항체에 대한 ELISA 결합 검정법. CLDN18.2를 보유하는 리포입자 또는 CLDN18.2가 없는 널-리포입자에 대해 ELISA 결합 검정법을 수행하였다.

도 3: CLDN18.2의 발현 수준에 대한 PA-TU-8988S 세포의 분류. 3a: IMAB362로 염색된 PA-TU-8988S의 FACS 프로파일. 3b: CLDN18.2의 중간 발현 및 고발현에 대해 FACS에 의해 분류된 PA-TU-8988S 세포의 FACS 프로파일.

도 4: PA-TU-8988S-고 세포 (4a-d) 및 huCLDN18.2를 발현하는 HEK-293T (4e-h)에 대한 FC 적정 검정법.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0116] 실시예

[0117] 실시예 1: Fab 단편의 인간화

[0118] 모노클로날 항체를 인간화하는 기술은 잘 확립되어 있다. 문헌 [The Handbook of Therapeutic Antibodies, Second Edition]은 모노클로날 항체의 인간화 (Saldanha 2014), 상기 항체 분석을 위한 생물정보학 도구 (Martin and Allemn 2014) 또는 치료 항체의 개발 및 제조 (Jacobi et al. 2014)에 대한 충분한 정보를 제공한 다. 요약하면, 모체 IMAB362 항체의 가변 도메인 서열을 분석하여 가장 가까운 인간 생식계열을 밝혀냈다. 이어서, IMAB362의 가변 영역에 대한 구조 분석을 수행하여 가장 적합한 Fv 모델을 밝혀낸 후, 이어서, 인-실리코 모델링에 의해 CDR 이식의 구조 분석을 수행하였다. 상기 인-실리코 모델링을 기반으로, 인간화 VH 및 VL 도메인을 디자인하였다. 인간화 VH 및 VL 도메인의 조합을 클로닝하고, Fab 및 IgG1 항체로서 생성하고, CLDN18.2-발현 리포입자의 ELISA 및 알파LISA(AlphaLISA)TM에 의해, 및 CLDN18.1- 및 CLDN18.2-발현 프리-B 세포 L11 (Waldmeier et al. 2016) 및 HEK293T (ATCC CRL-3216) 세포주를 이용한 유세포 분석법에 의해 그의 결합에 대해 스크리닝하였다. 시험 및 IMAB362와의 비교 후, 한 VH 및 VL 조합을 선택하고, 라이브러리를 scFv 포맷으로 디자인하여 CDR을 포함한 추가 인간화를 수행하였다. CLDN18.2-발현 리포입자의 ELISA 및 알파LISATM에 의해, 및 CLDN18.1- 및 CLDN18.2-발현 프리-B 세포 L11 세포주를 이용한 유세포 분석법에 의해 scFv 라이브러리를 추가로 스크리닝하였다. 이로써, IMAB362의 인간화를 통해 인간화 항체 hGBA-1, hGBA-2, hGBA-3, hGBA-4, hGBA-5, hGBA-6, hGBA-7, hGBA-8 및 hGBA-9 항체 (표 3 참조)가 생성되었고, 이는 본원에서 집합적으로 hGBA 항체로 명명된다.

[0119] <표 3>

[0120] 표 3: 선택된 항체의 핵산 및 아미노산 서열

명칭	서열	SEQ ID NO
hGBA-1		
HCDR1	GYSTSYWIG	SEQ ID NO: 7
HCDR2	GNIYPGASDTRYA	SEQ ID NO: 9
HCDR3	ARLWRGNSFDY	SEQ ID NO: 18
VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGNIYPGASDTRYAPSFQGGVTVISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYICARLWRGNSFDYWGQGLVTVSS	SEQ ID NO: 32
중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGNIYPGASDTRYAPSFQGGVTVISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYICARLWRGNSFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTCTCPPELLEGGPSVFLEPPPKDTLMISRTPE VTVTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVFLHQLDNLGKEYCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 49
HCDR1	ggctatagctttacatcatattggattgga	SEQ ID NO: 85
HCDR2	gggaacatttaccctggggcatcggtacgcgatacgca	SEQ ID NO: 86
HCDR3	gcgagactttggcgggggaatagcttcgactac	SEQ ID NO: 87
VH	gaagtcctaactgggtccaatccggcgagggttaagaagcccg gagaatcgctgaagatctcatgcaaaaggagcggtatagctt tacatcatattggattggatgggtcaggcaaatgccggggaag gggctgggaatggatggggaacatttaccctggggcatcgata cgcgatacgcaccttagctttcaagggaagtcacaatttcggc ggacaagagcatctcaacggcatacctgcaatggctcgagcttg aaggcatctgatactgcaatgtactactgcgcgagactttggc gggggaatagcttcgactactgggggcagggtaccctggttac ggctctcgagc	SEQ ID NO: 128
LCDR1	KSSQSLNSGNQKNYLA	SEQ ID NO: 25
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO: 5
LCDR3	QNDYSYPFT	SEQ ID NO: 29
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 33
경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSSTYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	SEQ ID NO: 50
LCDR1	aaaagctcccaaagcctattgaactcgggaacccaaaagaatt acttggca	SEQ ID NO: 88
LCDR2	tgggcaagcaccgcgagagagc	SEQ ID NO: 89
LCDR3	caaaacgactattcataccattcaca	SEQ ID NO: 90
VL	gacattgtgatgacgcaaaagccccgattcgctggctgtatcgc taggggagcgcgctacgatcaattgcaaaagctcccaaagcct attgaactcgggaacccaaaagaattacttggcatggtatcaa	SEQ ID NO: 129

[0121]

	caaaaaccggggcaaccgccgaagctgctgatctattgggcaa gcacccgagagagcgggtgtcccgaccgatttagcgggagcgg atcgggcaccgacttcacgctgacaataagctcattgcaagcc gaggatgtggcggtctattattgccaaaacgactattcatacc cattcacattcgggcaaggtaccaaggtcgagatcaag	
hGBA-2		
HCDR1	GYSFTSYWIG	SEQ ID NO: 7
HCDR2	GNIYPGDADTRYA	SEQ ID NO: 10
HCDR3	ARMWRGNSFDY	SEQ ID NO: 19
VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGNIYPGDADTRYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCARMWRGNSFDYWGQGLTVTVSS	SEQ ID NO: 34
중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGNIYPGDADTRYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCARMWRGNSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTF EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTIVLHQDWLNGKEYCKKVSNNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNNHTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 51
HCDR1	ggatattcatttacaagctactggatcgga	SEQ ID NO: 91
HCDR2	ggaaatatataccccggagacgcggacacgagatacgca	SEQ ID NO: 92
HCDR3	gcgcggatgtggcgcggaatagctttgactac	SEQ ID NO: 93
VH	gaagtccaactggtccaatctggagcgggaagtcaagaagcctg gggagagcctgaaaaatttcattgcaaggggagcggatattcatt tacaagctactggatcggtgggtccggcaaatgccggggaag ggcttggaatggatgggaatatataccccggagacgcggaca cgagatacgacaccgagctttcaagggcaggtcaccattagcgc tgataaatcgatttcaaccgcataatctgcaatggatcatcgctg aaggcctccgacaccgcgatgtactattgcgcgaggtgtggc gcggcaatagctttgactactggggcgaggtaccctcgtcac ggtctcgagc	SEQ ID NO: 130
LCDR1	KSSQSLNLSGNQKNYLA	SEQ ID NO: 25
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO: 5
LCDR3	QNDYSYPFT	SEQ ID NO: 29
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 33
경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPEVTKSF NRGEC	SEQ ID NO: 50
LCDR1	aaaagctcccaaagcctattgaactcgggaaacaaaagaatt acttggca	SEQ ID NO: 88
LCDR2	tgggcaagcacccgagagagc	SEQ ID NO: 89
LCDR3	caaaacgactattcataccattcaca	SEQ ID NO: 90
VL	gacattgtgatgacgcaagccccgattcgctggctgtatcgc taggggagcgcgctacgatcaattgcaaaagctcccaaagcct	SEQ ID NO: 129

[0122]

	attgaactcgggaaaccaaagaattacttggcatggtatcaa caaaaaccggggcaaccgccgaagctgctgatctattgggcaa gcacccgagagagcgggtgtcccgaccgatttagcgggagcgg atcgggcaccgacttcacgctgacaataagctcattgcaagcc gaggatgtggcggtctattattgcaaacgactattcatacc cattcacattcgggcaaggtaccaaggtcgagatcaag	
hGBA-3		
HCDR1	GYSFTSYWIG	SEQ ID NO: 7
HCDR2	GIIYPGASDTNYA	SEQ ID NO: 11
HCDR3	ARIWRGNSFDY	SEQ ID NO: 20
VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGASDTNYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYICARIWRGNSFDYWGGQTLVTVSS	SEQ ID NO: 35
중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGASDTNYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYICARIWRGNSFDYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EPTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSPGK	SEQ ID NO: 52
HCDR1	ggctatagctttacatcatattggattgga	SEQ ID NO: 85
HCDR2	gggatcatctatccgggggcatccgataccaactatgcg	SEQ ID NO: 94
HCDR3	gctaggatttgcgaggaatagctttgattat	SEQ ID NO: 95
VH	gaggtccaactggtccaaagcggcgagggtcaagaagccgg gagaatccctgaagattagctgcaaaggctccggctatagctt tacatcatattggatcggatgggtcagacaaatgccgggaaag ggacttgaatggatggggatcatctatccgggggcatccgata ccaactatgcgccgagcttccaagggcaggtcacgatatccgc ggataaatcgatttagcaccgcatatctgcaatggagctcgctg aaggcatccgacaccgcatgtactactgcgctaggatttggc gaggaaatagctttgattattgggggcagggtacccttgtcac ggtctcgagc	SEQ ID NO: 131
LCDR1	KSSQSLNLSGNQKNYLA	SEQ ID NO: 25
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO: 5
LCDR3	QNDYSYPLT	SEQ ID NO: 29
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFSGSGSDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 36
경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFSGSGSDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	SEQ ID NO: 53
LCDR1	aagagctcgcaaagtttgcgaactccgggaaccaaagaatt acctggca	SEQ ID NO: 96
LCDR2	tgggcatcaacgcgggaaagc	SEQ ID NO: 97
LCDR3	caaaacgactactcctatccgctgacc	SEQ ID NO: 98

[0123]

VL	gacattgtcatgacgcaaaagcccgactcgctggccgtctcac tgggggagcgggcgacaatcaactgcaagagctcgcaagttt gctgaactccgggaacccaaagaattacctggcatggtatcaa caaaagccggggcaaccccggaagctgctgatatattgggcat caacgcgggaaagcggagtcgagatagatttagcgatctgg atcggggaccgacttcacgctgacgatatctagccttcaagcc gaggatgtgctgtatattattgcaaaacgactactcctatc cgctgaccttcgggcaaggtaccaaggtcgagatcaag	SEQ ID NO: 132
hGBA-4		
HCDR1	GYSFTSYWIG	SEQ ID NO: 7
HCDR2	GIYPGDAYTRY	SEQ ID NO: 12
HCDR3	TRLWRGNSFDA	SEQ ID NO: 21
VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIYPGDAYTRYSPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCTRLWRGNSFDAWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 37
중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIYPGDAYTRYSPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCTRLWRGNSFDAWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 54
HCDR1	ggatactcatttacatcatactggatagga	SEQ ID NO: 99
HCDR2	gggattatataaccccgcgacgcttacactcgatattcg	SEQ ID NO: 100
HCDR3	acgaggtctatggagggggaatagctttgatgcc	SEQ ID NO: 101
VH	gaagtccaactagtccaagcggagcgaagtcaagaacccgg gggagagccttaagatctcatgcaaggggagcggatactcatt tacatcatactggataggtgggtcagacaaatgcccggaag gggctggaatggatggggtatataaccccgcgacgcttaca ctcgatattcgccatcattccaagggcaggtcacgatatcggc cgataaatcgatatccacggcatacctgcaatggagctcactg aaagcatctgatacggcaatgtattattgcacgaggtatgga gggggaatagctttgatgcctggggcaggggtaccctggtcac ggtctcgagc	SEQ ID NO: 133
LCDR1	KSSQSLNLSGNQKNYLT	SEQ ID NO: 26
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO: 5
LCDR3	QNDYSYPLT	SEQ ID NO: 30
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 38
경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	SEQ ID NO: 55
LCDR1	aagagctcccaagcctattgaactcgggaaatcaaaagaatt atctgaca	SEQ ID NO: 102
LCDR2	tgggcctcgacaaggagagac	SEQ ID NO: 103

[0124]

LCDR3	caaaatgactactcataccgctgaca	SEQ ID NO: 104
VL	gacatagttatgacacaatcgccggatagcctcgcggtcagcc ttggagagcggcgacgatcaactgcaagagctcccaaagcct attgaactcgggaaatcaaaagaattatctgacatggtatcaa caaaagccggggcaaccaccgaaactgctgatctattgggcct cgacaagggagagcgagtcgccgaccgcttctctggatcggg aagcgggactgacttcacgctgaccataagctcgctgcaagcc gaggacgtcgccgtctattattgccaaaatgactactcatacc cgctgacatttggccaaggtaccaaggtcgagatcaag	SEQ ID NO: 134
hGBA-5		
HCDR1	GYSFTSYWIG	SEQ ID NO: 7
HCDR2	GIIYPGAAYTRYA	SEQ ID NO: 13
HCDR3	ARLWRGNSFDY	SEQ ID NO: 18
VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGAAYTRYAPSFQGGVTISADKSI STAYLQWSSL KASDTAMY YCARLWRGNSFDYWGQGLTVTVSS	SEQ ID NO: 39
중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGAAYTRYAPSFQGGVTISADKSI STAYLQWSSL KASDTAMY YCARLWRGNSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVKDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 56
HCDR1	ggatatagctttacgagctactggatcgga	SEQ ID NO: 105
HCDR2	gggataatataccccggagcggcatacacgagatatgcg	SEQ ID NO: 106
HCDR3	gcgagactatggcgcggggaactcatttgattac	SEQ ID NO: 107
VH	gaggtgcaactggtacaatccggggcggaagtgaagaagccgg gggaatcgctgaagataagctgcaaaggctctggatatagctt tacgagctactggatcggtatgggtcaggcaaatgccggggaag ggactggaatggatggggataatataccccggagcggcataca cgagatatgcccgcgagcttccaagggcaagtgacaataagcgc ggacaaatcgatttagcacggcatatctgcaatggtcctcgctg aaggcgcgagcgtaccgcaatgtactattgcccgcgagactatggc gcgggaactcatttgattactgggggcagggtaccctagtgc ggtctcgagc	SEQ ID NO: 135
LCDR1	KSSQSLNLSGNQKNYLA	SEQ ID NO: 25
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO: 5
LCDR3	QQDYSYPFT	SEQ ID NO: 31
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQDYSYPFTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 40
경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQDYSYPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	SEQ ID NO: 57
LCDR1	aaatcatcgcaatcattgctaaattcggggaaccaaagaatt atttgca	SEQ ID NO: 108

[0125]

LCDR2	tgggcatccacgagagaatcg	SEQ ID NO: 109
LCDR3	caacaagattattcataccatttaca	SEQ ID NO: 110
VL	gacattgtcatgacgcaaaagcccgatagcctggctgtatcgc tgggggagagagcgacgatcaactgcaaatcatcgcaatcatt gctaaattcggggaaccaaagaattatttggcatggtatcaa caaaagccggggcaaccgccgaaactgctgatttactgggcat ccacgagagaatcgggagtcgccgacgatttagcggatctgg gagcgggaccgattttcacgctgaccatttagctcgctgcaagcg gaggatgtggcggtctattactgccaacaagattattcatacc catttacatttgggcaagggtaccaaggctcgagatcaag	SEQ ID NO: 136
hGBA-6		
HCDR1	GYTFTSYWIG	SEQ ID NO: 8
HCDR2	GNYPGASYTRY	SEQ ID NO: 14
HCDR3	TRQWRGNSFDY	SEQ ID NO: 22
VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYTFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGNYPGASYTRYSPSFQGVTTISADKISITAYLQWSSL KASDTAMYICTRQWRGNSFDYWGQGLVTVSS	SEQ ID NO: 41
중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYTFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGNYPGASYTRYSPSFQGVTTISADKISITAYLQWSSL KASDTAMYICTRQWRGNSFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFP APSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK VEPKSCDKTHTCTPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 58
HCDR1	ggatatacatattacatcttactggatcgga	SEQ ID NO: 111
HCDR2	gggaacattttatcctggcgcgagctatacgcgctat	SEQ ID NO: 112
HCDR3	accgggcaatggaggggcaatagctttgactac	SEQ ID NO: 113
VH	gaagtacaattggttcaatcgggggccaagtcaagaagccgg gggaatcgctgaagatatcctgcaaggggagcgatatacatt tacatcttactggatcgatgggtcagacaaatgcccgaaag gggcttgaatggatggggaacatttatcctggcgcgagctata cgcgctatagcccgagcttccaagggcaggtcacgattagcgc cgacaagagcatttcgacggcatacctgcaatggagctcgctg aaagcatcgatacggcaatgtattactgcacccggcaatgga ggggcaatagctttgactactgggggcaggtaccctagtcac ggtctcgagc	SEQ ID NO: 137
LCDR1	KSSQSLNLSGNQKNYLA	SEQ ID NO: 25
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO: 5
LCDR3	QNDYSYPFT	SEQ ID NO: 29
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 33
경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	SEQ ID NO: 50

[0126]

LCDR1	aaaagctcccaaagcctattgaactcgggaacccaaaagaatt acttgga	SEQ ID NO: 88
LCDR2	tgggcaagcaccgagagagc	SEQ ID NO: 89
LCDR3	caaaacgactattcataccattcaca	SEQ ID NO: 90
VL	gacattgtgatgacgcaagccccgattcgctggctgtatcgc taggggagcgcgctacgatcaattgcaaaagctcccaaagcct attgaactcgggaacccaaaagaattacttgcatggtatcaa caaaacccggggcaaccgccgaagctgctgatctattgggcaa gcaccgagagagcgggtgtcccgaccgatttagcgggagcgg atcgggcaccgacttcacgctgacaataagctcattgcaagcc gaggatgtggcggtctattattgccccaaacgactattcatacc cattcacattcgggcaaggtaccaaggtcgagatcaag	SEQ ID NO: 129
hGBA-7		
HCDR1	GYSFTSYWIG	SEQ ID NO: 7
HCDR2	GNYPGEAYTRY	SEQ ID NO: 15
HCDR3	TRLWRGNSFDY	SEQ ID NO: 23
VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGNYPGEAYTRYSPSFQGVVTSADKSLSTAYLQWSSL KASDTAMYCYTRLWRGNSFDYWGQGLTVTVSS	SEQ ID NO: 42
중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGNYPGEAYTRYSPSFQGVVTSADKSLSTAYLQWSSL KASDTAMYCYTRLWRGNSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNKVDKK VEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTY RVVSVLTIVLHQDLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMH EALHNYHTQKSLSPGK	SEQ ID NO: 59
HCDR1	ggatattcctttacatcatactggatcgcc	SEQ ID NO: 114
HCDR2	gggaacatatatcccgagaagcctatacgagataactcg	SEQ ID NO: 115
HCDR3	acgcgactatggaggggaaatagctttgactat	SEQ ID NO: 116
VH	gaagttcaattggtccaatctggagccgaagtcaagaagcccg gagaatcgcgtgaagattagctgcaaggggagcggatattcctt tacaatcatactggatcggtgggtcagacaaatgccggaaaag ggactggaatggatggggaacatatatcccgagaagcctata cgagatactcgccatcatttcaaggacaggtcaccataagcgc ggacaagagcataagcaccgcatacctgcaatggagctcgctg aaggcatcggacaccgccatgtattactgcacgcgactatgga ggggaaatagctttgactattgggggcaggttaccttagtcac ggtctcgagc	SEQ ID NO: 138
LCDR1	KSSQSVLNSGNQKNYLT	SEQ ID NO: 27
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO: 5
LCDR3	QNDYSYPFT	SEQ ID NO: 29
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQKNYLTWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 43
경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQKNYLTWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFSGSGSGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDE QLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ	SEQ ID NO: 60

[0127]

	DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	
LCDR1	aagagctcccaatcagtcctgaactctgggaatcaaaagaatt acctgaca	SEQ ID NO: 117
LCDR2	tgggcgagcacgaggagagc	SEQ ID NO: 118
LCDR3	caaaatgattattcatacccttcaca	SEQ ID NO: 119
VL	gatataagtaatgactcaatcaccgatagcttggctgtgagcc tgggagaaagagctacaatcaactgcaagagctcccaatcagt cctgaactctgggaatcaaaagaattacctgacatggtatcaa caaaagcccgacacccgccaagctgctgatctactgggcga gcacgaggagagcggagtcgagtcgattttctggctccgg gagcggaaaccgacttcacactgactattagctcgctgcaagcg gaggacgtcgccgtctactattgccaaaatgattattcatacc ccttcacatttgggcaaggtaccaaggtcgagatcaag	SEQ ID NO: 139
hGBA-8		
HCDR1	GYSFTSYWIG	SEQ ID NO: 7
HCDR2	GNIYPSESYTNYA	SEQ ID NO: 16
HCDR3	TRLWRGNSFDY	SEQ ID NO: 23
VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGNIYPSESYTNYAPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYICTRLWRGNSFDYWGQGLTVTVSS	SEQ ID NO: 44
중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGNIYPSESYTNYAPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYICTRLWRGNSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTF EVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 61
HCDR1	ggatactcctttacatcatattggatcgga	SEQ ID NO: 120
HCDR2	ggaaacatatatccgagcgaatcatatacgaactacgag	SEQ ID NO: 121
HCDR3	acgaggctatggagggggaatagcttcgactat	SEQ ID NO: 122
VH	gaggtgcaactagtgcgaatcgggggccgaagtgaagaaacctg gggaatcgctgaagatatcatgcaaggggagcgatactcctt tacctcatattggatcgatgggtcaggcaaatgccggggaag gggctggaatggatgggaaacatatatccgagcgaatcatata cgaactacgcgcgagctttcaaggacaaagtacgatatccgc ggataaatcgatatcgaccgcatacctgcaatggagctcgctg aaggcttcgcacactgcgatgtattactgcacgaggctatgga gggggaatagcttcgactattgggggcagggtaccctggtgac ggtctcgagc	SEQ ID NO: 140
LCDR1	KSSQSLNLSGNQKNYLA	SEQ ID NO: 25
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO: 5
LCDR3	QNDYSYPFT	SEQ ID NO: 29
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIK	SEQ ID NO: 33
경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFFPSDE	SEQ ID NO: 50

[0128]

	QLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	
LCDR1	aaaagctcccaagcctattgaaactcgggaaacaaaagaatt acttgca	SEQ ID NO: 88
LCDR2	tgggcaagcaccgcgagagagc	SEQ ID NO: 89
LCDR3	caaaacgactattcataccattcaca	SEQ ID NO: 90
VL	gacattgtgatgacgcaaagccccgattcgctggtgtatcgc taggggagcgctacgatcaattgcaaagctcccaagcct attgaactcgggaaacaaaagaattacttgcatggtatcaa caaaaacggggcaaccgccaagctgctgatctattgggcaa gcacccgagagagcggtgtcccgaccgatttagcgggagcgg atcgggcaccgacttcacgctgacaataagctcattgcaagcc gaggatgtggcggtctattattgccaaaacgactattcatacc cattcacattcgggcaaggtaccaaggtcgagatcaagt	SEQ ID NO: 129
hGBA-9		
HCDR1	GYTFTSYWIG	SEQ ID NO: 8
HCDR2	GI IYPSAAYTRYA	SEQ ID NO: 17
HCDR3	TRMWRGNSFDY	SEQ ID NO: 24
VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPSAAYTRYAPSFQGVITISADKSI STAYLQWSSL KASDTAMYCTRMWRGNSFDYWGQGLTVTVSS	SEQ ID NO: 45
중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPSAAYTRYAPSFQGVITISADKSI STAYLQWSSL KASDTAMYCTRMWRGNSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REFQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 62
HCDR1	ggatatacattcacgagctactggatagga	SEQ ID NO: 123
HCDR2	ggaatcatatatacctccgcgcatatacgcatatgcg	SEQ ID NO: 124
HCDR3	acgcggtatgtggaggggaaatagctttgattac	SEQ ID NO: 125
VH	gaagtccaatttagtccaatcgggggcggaggtcaagaagccgg gggaatcgctcaagataagctgcaagggtcgggatatacatt cacgagctactggataggatgggtcaggcaaatgccggggaag gggctggaatggatgggaatcatatatacctccgcgcatata cgcatatgcgccatcattcaaggacaggtcacgataagcgc cgacaagagcatttagcaccgcatacctgcaatggtcgagcctt aaggcatcggacaccgcatgtactactgcacgcatgtgga ggggaaatagctttgattactggggcagggtaccctagtcac ggtctcgagc	SEQ ID NO: 141
LCDR1	KSSQSVLNSGNQKNYLA	SEQ ID NO: 28
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO: 5
LCDR3	QQDYSYPFT	SEQ ID NO: 31
VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCQQDYSYPFTFGQGTKEIK	SEQ ID NO: 46
경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQA	SEQ ID NO: 63

[0129]

	EDVAVYYCQQDYSYPFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	
LCDR1	aagagctcgcaatcggtcctgaatagcgggaacaaaagaatt atctggcc	SEQ ID NO: 126
LCDR2	tgggagcagcagcaggagagc	SEQ ID NO: 118
LCDR3	caacaagactactcataccatttaca	SEQ ID NO: 127
VL	gacatcgctcatgacgcaaagccccgactcgctggcggtctcgc tgggggagcgggccacaataaattgcaagagctcgcaatcggt cctgaatagcgggaacaaaagaattatctggcctggtatcaa caaaagccggggcaaccaccgaagctgctaatttggcgga gcacgaggagagcggagtcacgctgacgatttagcggtatcg aagcgggaccgatttcacgctgacgatttcgagcctacaagcc gaggatgtggcggtctattactgccaacaagactactcatacc catttacatttgacaaggtaccaaggtcgagatcaag	SEQ ID NO: 142

[0130]

[0131]

HC의 C-말단 단부에 RLPXTGG 태그 (서열식별번호 143) 및/또는 LC의 C-말단 단부에 GGGGLPXTGG 태그 (서열식별번호 144) (여기서, X는 20종의 천연 아미노산 중 임의의 것이다)를 함유하도록 추가 실시예 2 내지 4에 기술된 항체를 변형시켰다. 이 경우, HC 상의 C-말단 리신 (K)을 태그의 아르기닌 (R)으로 대체하였다. 태그 부가는 항체의 CLDN18.2에 대한 친화도 및 선택성을 변경시키지 않았다.

[0132] 실시예 2: 인간화 mAb의 FACS 결합 분석

[0133] HEK293T (ATCC CRL-3216) 세포주는 CLDN18.1 또는 CLDN18.2를 내인적으로 발현하지 않는다. 따라서, 항체 결합 활성을 시험하기 위해, HEK293T 세포주에서 CLDN18.1 및 CLDN18.2를 과발현시켰다. 트랜스포사제 발현 구축물 (pcDNA3.1-hy-mPB), 퓨로마이신 발현 카세트와 함께 전이성 전장 huCLDN18.1 (pPB-Puro-huClDn18.1) 또는 huCLDN18.2 (pPB-Puro-huClDn18.2)를 보유하는 구축물, 및 형질감염 대조군으로서 EGFP를 보유하는 구축물 (pEGFP-N3)로 전기천공에 의해 세포를 공동 형질감염시켰다. 형질감염 후, 세포를 5% CO₂ 대기하에 가슴 인큐베이터 중 37°C에서 성장 배지 중에서 2일 동안 회복시켰다. EGFP 발현의 FC 분석에 의해 형질감염을 확인하였다. 이어서, 1 µg/ml로 배양물에 퓨로마이신을 첨가하여 huCLDN18.1 또는 huCLDN18.2를 발현하는 세포를 선택하고, 10% DMSO를 포함하는 FCS에서 냉동 스톱을 생성할 수 있도록 추가로 확장시켰다. 형질감염된 HEK293T 세포에서 huCLDN18.2의 발현을 FACS에 의해 분석하였다. 요약하면, HEK293T 세포를 트립신 처리하고, 원심분리에 의해 수집하고, PBS/2% FCS에 재현탁시키고, 얼음 상에서 30 min 동안 2 µg/ml로 1차 항체로서 IMAB362를 사용하여 huCLDN18.2에 대해 염색하고, PBS/2% FCS에서의 세척시, 얼음 상에서 30 min 동안 2차 항체로서 PE-표지된 항-인간 Fcγ-특이적 IgG 염소 항체 (e바이오사이언스(eBioscience))로 염색하였다. 추가 세척시, FACSCalibur™ 기기를 사용하여 빙냉 FACS 완충제 중 재현탁된 염색된 세포를 분석하였다 (도 1a 참조). CLDN18.2를 발현하지 않는, 형질감염되지 않은 모체 세포를 음성 대조군으로 사용하였다. CLDN18.1 및 CLDN18.2를 인식하는 독점 범-CLDN18 항체를 사용하여 CLDN18.1의 발현을 유사한 방식으로 분석하였다. 예컨대, 오리진 테크놀로지즈(Origene Technologies)에 의해 제공받은 항체 항클라우딘-18/CLDN18 (C-term) (카탈로그 번호 AP50944PU-N), 마이바이오소스(MyBioSource)로부터의 CLDN18 (C-Term) 토끼 pAb (카탈로그 번호 MBS8555451) 또는 ProSci로부터의 CLDN18 항체 (카탈로그 번호 63-847)와 같이, 유세포 분석법 측정에 사용 가능한 임의의 범-CLDN18 항체 또한 적합할 것이다.

[0134] 결과적으로, huCLDN18.1 및 huCLDN18.2를 안정적으로 발현하는 HEK293T 세포를 사용하여 인간화 항체 hGBA-1, hGBA-2, hGBA-3, hGBA-4, hGBA-5, hGBA-6, hGBA-7, hGBA-8 및 hGBA-9의 huCLDN18.1이 아닌, CLDN18.2에의 결합 특이성을 시험하였다. 세포를 2 µg/ml의 항체를 사용하여 얼음 상에서 30 min 동안 염색하고, FACS 완충제 (PBS/2% FCS) 중에서의 세척시, 얼음 상에서 30 min 동안 2차 항체로서 PE-표지된 항-인간 Fcγ-특이적 IgG 염소 항체 (e바이오사이언스)로 염색하였다. huCLDN18.1을 안정적으로 발현하는 HEK293T 세포에서 CLDN18.1의 발현은 범-CLDN18 항체로 확인하였고 (도 1, 패널 L 참조), huCLDN18.2를 안정적으로 발현하는 HEK293T 세포에서 CLDN18.2의 발현은 IMAB362로 확인하였다 (도 1, 패널 A 참조). 도 1은 모든 인간화 항체가 huCLDN18.1이 아닌, HEK293T 세포에 의해 발현된 huCLDN18.2에 특이적으로 결합한다는 것을 보여준다. 추가로, 모든 인간화 항체는 모체 항체 IMAB362보다 더 강력하게 huCLDN18.2에 결합한다.

[0135] 실시예 3: 인간화 mAb의 ELISA 결합 분석

[0136] 항원 공급원으로서 CLDN18.2를 보유하는 리포입자를 사용하여 ELISA 검정법에서 인간화 항체 (hGBA)의 CLDN18.2에의 결합 친화도를 시험하였다. CLDN18.2-리포입자 및 널-리포입자 (음성 대조군으로서 항원 부재)를 사용하여 10 U/ml의 최종 농도로 96-웰 플레이트를 코팅하였다. PBS/0.05% 트윈(Tween)-20 (PBS-T)으로의 세척 및 37°C에서 적어도 1 h 동안 PBS-T/3% BSA로의 차단시, PBS-T/1% BSA 중 2 µg/ml의 출발 농도로 hGBA 및 IMAB362 항체의 1:3 연속 희석액을 코팅된 웰에 첨가하고, 37°C에서 적어도 1 h 동안 인큐베이션시켰다. PBS-T/1% BSA 중에 희석된 HRP-염소 항-인간 2차 항체의 결합, 퍼옥시다제 기질로서 시그마-패스트 OPD(Sigma-Fast OPD)를 이용한 발색을 통해 결합된 항체의 존재를 밝혀냈고, 반응은 2 M H₂SO₄를 첨가하여 정지시킨 후, ELISA 플레이트 판독기 상에서 490 nm에서 OD를 판독하였다. 대표적인 결합 곡선은 도 2에 제시되어 있다. 놀랍게도, 도 2의 결합 곡선은 모든 인간화 항체 (hGBA-1 내지 hGBA-9)가 더 높은 최대 결합 값으로 제시되는 바와 같이, IMAB362보다 더 높은 친화도로 CLDN18.2-리포입자에 결합한다는 것을 보여준다.

[0137] 실시예 4: HEK293T 및 PA-TU-8988 고 세포에서의 FC 적정

[0138] 고수준으로 CLDN18.2를 발현하는 PA-TU-8988S 세포 (크리에이티브 바이오어레이(Creative Bioarray), 카탈로그 번호 CSC-C0326)를 FACS에 의해 선택하였다. 본원에서, 상기 세포를 PA-TU-8988S-고 세포로 명명하였다. IMAB362를 이용한 FACS 염색에 기초하여, PA-TU-8988S 세포 집단은 높은 발현 수준 및 중간 발현 수준으로 상이한 수준의 CLDN18.2를 발현한다 (도 3a 참조). 더욱 균질한 세포 집단을 갖기 위해, FACS에 의해 세포를 분류하여 더 높은 CLDN18.2 발현을 보이는 세포만을 선택하였다. 간략하면, FACS 완충제 (PBS, 2% FCS) 중에 현탁된 PA-TU-8988S 세포를 2 µg/ml로 IMAB362와 함께 얼음 상에서 30 min 동안 인큐베이션시켰다. FACS 완충제 중에서 세척한 후, 세포를 PE-표지된 Fcγ 특이적 IgG 염소 항-인간 2차 항체 (e바이오사이언스)와 함께 얼음

상에서 30 min 동안 인큐베이션시켰다. 세척 후, 염색된 세포를 FACS 완충제 중에 재현탁시키고, FACSAria™ 기기로 분석하고, 분류하여 중간 발현 세포 (도 3b)를 고발현 세포 (도 3b)로부터 분리하였다. 분류 후, 수집된 PA-TU-8988S-고 세포를 성장 배지 중에 재현탁시키고, 성장 배지 중에서 확장시키고, 동결된 분취물을 액체 N₂ 중에서 보존시켰다.

[0139] CLDN18.2에의 항체의 친화도를 정량화하기 위해, CLDN18.2를 과다발현하는 HEK293T 세포, 또는 PA-TU-8988-고 세포를 250 x 10³개의 세포/웰로 FC 완충제 (PBS/2% FCS) 중 96-웰 플레이트에 시딩하고, 원심분리에 의해 침전시켰다. IMAB362 및 시험하고자 하는 hGBA 항체를 4 µg/ml로 희석시킨 후, 1:4로 연속 희석하고, 플레이트된 세포와 함께 4°C에서 30 min 동안 인큐베이션시켰다. FACS 완충제로 세척한 후, PE-커플링된 2차 항-인간 IgG 항체를 4°C에서 추가로 30 min 동안 세포에 첨가하고, 이어서, FC 완충제로 추가로 세척하였다. 이어서, 세포를 100 µl FC 완충제 중에 재현탁시키고, FACSCalibur™ 세포 분석기 (BD 바이오사이언시스(BD Biosciences: 미국))로 측정하였다. FC 분석 (도 4 및 표 4 참조)은 모든 hGBA 항체가 두 세포주 모두에서 CLDN18.2에 대해 IMAB362보다 더 강력한 결합 친화도를 갖는다는 것을 보여준다 (시험된 신규 항체 모두, 그에 대한 Max MFI이 더 높다는 것으로 반영, 표 4 참조). 모든 hGBA 항체의 결합 친화도는 서로 유사하지만, 모체 항체 IMAB362보다는 유의적으로 더 높다.

[0140] <표 4>

[0141] 표 4: CLDN18.2를 과다발현하는 HEK293T 세포주 및 PA-TU-8988S-고 세포주에서 모든 hGBA 및 IMAB362 항체에 대해 측정된 최대 MFI 및 EC50 (µg/ml).

항체	HEK293T-CLDN18.2		PA-TU-8988S-고	
	Max MFI	EC50 (µg/ml)	Max MFI	EC50 (µg/ml)
	EXP. 2	EXP. 2	EXP. 2	EXP. 2
IMAB362	1968	0.3878	1046	0.5082
hGBA1	3031	0.2586	2527	0.4439
hGBA2	2967	0.2486	2403	0.5836
hGBA3	2750	0.2734	2156	0.3525
hGBA4	2790	0.3575	2011	0.4123
hGBA5	3321	0.3052	2560	0.1593
hGBA6	2888	0.2567	2236	0.1913
hGBA7	3250	0.4196	2318	0.3232
hGBA8	2704	0.187	2366	0.3034
hGBA9	3124	0.2414	2445	0.286

[0142] 본 발명은 또한 하기 실시양태에 의해 기술된다:

[0143]

[0144] 1. 각각 서열식별번호 1, 서열식별번호 2 및 서열식별번호 3의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 각각 서열식별번호 4, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 6의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하는, CLDN18.2에 결합하는 항체 또는 그의 단편.

[0145] 2. 실시양태 1에 있어서,

[0146] a. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 9 및 서열식별번호 18의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0147] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

[0148] b. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 10 및 서열식별번호 19의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0149] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

[0150] c. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 10 및 서열식별번호 20의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및

[0151] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 30의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;

- [0152] d. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 12 및 서열식별번호 21의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및
- [0153] 각각 서열식별번호 26, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 30의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- [0154] e. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 13 및 서열식별번호 18의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및
- [0155] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 31의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- [0156] f. 각각 서열식별번호 8, 서열식별번호 14 및 서열식별번호 22의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및
- [0157] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- [0158] g. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 15 및 서열식별번호 23의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및
- [0159] 각각 서열식별번호 27, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- [0160] h. 각각 서열식별번호 7, 서열식별번호 16 및 서열식별번호 23의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및
- [0161] 각각 서열식별번호 25, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 29의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열; 또는
- [0162] i. 각각 서열식별번호 8, 서열식별번호 17 및 서열식별번호 24의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및
- [0163] 각각 서열식별번호 28, 서열식별번호 5 및 서열식별번호 31의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하는, 항체 또는 그의 단편.
- [0164] 3. 실시양태 1 및 2에 있어서,
- [0165] a. 서열식별번호 32의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- [0166] b. 서열식별번호 34의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- [0167] c. 서열식별번호 35의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- [0168] d. 서열식별번호 37의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- [0169] e. 서열식별번호 39의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- [0170] f. 서열식별번호 41의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- [0171] g. 서열식별번호 42의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- [0172] h. 서열식별번호 44의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열; 또는
- [0173] i. 서열식별번호 45의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VH 서열;
- [0174] 및
- [0175] j. 서열식별번호 33의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열;
- [0176] k. 서열식별번호 36의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열;
- [0177] l. 서열식별번호 38의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열;
- [0178] m. 서열식별번호 40의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서

열 동일성을 갖는 VL 서열;

- [0179] n. 서열식별번호 43의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열; 또는
- [0180] o. 서열식별번호 46의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 VL 서열을 포함하는, 항체 또는 그의 단편.
- [0181] 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0182] a. 서열식별번호 32의 VH 서열;
- [0183] b. 서열식별번호 34의 VH 서열;
- [0184] c. 서열식별번호 35의 VH 서열;
- [0185] d. 서열식별번호 37의 VH 서열;
- [0186] e. 서열식별번호 39의 VH 서열;
- [0187] f. 서열식별번호 41의 VH 서열;
- [0188] g. 서열식별번호 42의 VH 서열;
- [0189] h. 서열식별번호 44의 VH 서열; 또는
- [0190] i. 서열식별번호 45의 VH 서열;
- [0191] 및
- [0192] j. 서열식별번호 33의 VL 서열;
- [0193] k. 서열식별번호 36의 VL 서열;
- [0194] l. 서열식별번호 38의 VL 서열;
- [0195] m. 서열식별번호 40의 VL 서열;
- [0196] n. 서열식별번호 43의 VL 서열; 또는
- [0197] o. 서열식별번호 46의 VL 서열을 포함하는, 항체 또는 그의 단편.
- [0198] 5. 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0199] a. 서열식별번호 32의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열;
- [0200] b. 서열식별번호 34의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열;
- [0201] c. 서열식별번호 35의 VH 서열 및 서열식별번호 36의 VL 서열;
- [0202] d. 서열식별번호 37의 VH 서열 및 서열식별번호 38의 VL 서열;
- [0203] e. 서열식별번호 39의 VH 서열 및 서열식별번호 40의 VL 서열;
- [0204] f. 서열식별번호 41의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열;
- [0205] g. 서열식별번호 42의 VH 서열 및 서열식별번호 43의 VL 서열;
- [0206] h. 서열식별번호 44의 VH 서열 및 서열식별번호 33의 VL 서열; 또는
- [0207] i. 서열식별번호 45의 VH 서열 및 서열식별번호 46의 VL 서열을 포함하는, 항체 또는 그의 단편.
- [0208] 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0209] a. 서열식별번호 49의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- [0210] b. 서열식별번호 51의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서

열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;

- [0211] c. 서열식별번호 52의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 53의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- [0212] d. 서열식별번호 54의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 55의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- [0213] e. 서열식별번호 56의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 57의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- [0214] f. 서열식별번호 58의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- [0215] g. 서열식별번호 59의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 60의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열;
- [0216] h. 서열식별번호 61의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열; 또는
- [0217] i. 서열식별번호 62의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열 및 서열식별번호 63의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열로 이루어진 항체 또는 그의 단편.
- [0218] 7. 실시양태 1 내지 6 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0219] a. 서열식별번호 49의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열;
- [0220] b. 서열식별번호 51의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열;
- [0221] c. 서열식별번호 52의 중쇄 서열 및 서열식별번호 53의 경쇄 서열;
- [0222] d. 서열식별번호 54의 중쇄 서열 및 서열식별번호 55의 경쇄 서열;
- [0223] e. 서열식별번호 56의 중쇄 서열 및 서열식별번호 57의 경쇄 서열;
- [0224] f. 서열식별번호 58의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열;
- [0225] g. 서열식별번호 59의 중쇄 서열 및 서열식별번호 60의 경쇄 서열;
- [0226] h. 서열식별번호 61의 중쇄 서열 및 서열식별번호 50의 경쇄 서열; 또는
- [0227] i. 서열식별번호 62의 중쇄 서열 및 서열식별번호 63의 경쇄 서열로 이루어진 항체 또는 그의 단편.
- [0228] 8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 한 실시양태의 항체 또는 그의 단편과 결합에 대하여 경쟁하는 항체 또는 그의 단편.
- [0229] 9. 실시양태 1 내지 8 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 그의 단편의 포맷이 IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 합성 IgG, IgM, F(ab)₂, Fv, scFv, IgGACH2, F(ab')₂, scFvCH3, Fab, VL, VH, scFv4, scFv3, scFv2, dsFv, Fv, scFv-Fc, (scFv)₂, 비-고갈성 IgG, 디아바디, 및 2가 항체, 또는 그의 Fc-조작된 버전으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 항체 또는 그의 단편.
- [0230] 10. 실시양태 1 내지 9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 그의 단편이 인간화된 것인 항체 또는 그의 단편.

- [0231] 11. 실시양태 1 내지 10 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 그의 단편이 단리된 것인 항체 또는 그의 단편.
- [0232] 12. 실시양태 1 내지 11 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 그의 단편이 CLDN18.1에 결합하지 않는 것인 항체 또는 그의 단편.
- [0233] 13. 실시양태 1 내지 12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체 또는 그의 단편이 항체 IMAB362와 비교하여 CLDN18.2에 대해 증가된 결합을 나타내는 것인 항체 또는 그의 단편.
- [0234] 14. 실시양태 13에 있어서, 증가된 결합이 CLDN18.2를 발현하는 세포에 대한 유세포 분석법 적정에 의해 EC50 값 및/또는 maxMFI 값으로 측정되고, 바람직하게는, 여기서 세포가 HEK293T 세포 또는 PA-TU-8988-고 세포인 것인 항체 또는 단편.
- [0235] 15. 실시양태 14에 있어서, 측정된 항체의 EC50 값이 항체 IMAB362의 EC50 값보다 적어도 10% 더 낮거나, 적어도 20% 더 낮거나, 적어도 40% 더 낮거나, 적어도 50% 더 낮거나 또는 적어도 75% 더 낮은 것인 항체 또는 단편.
- [0236] 16. 실시양태 14에 있어서, 측정된 항체의 maxMFI 값이 항체 IMAB362의 maxMFI 값보다 적어도 10% 더 높거나, 적어도 20% 더 높거나, 적어도 40% 더 높거나, 적어도 50% 더 높거나 또는 적어도 75% 더 높은 것인 항체 또는 단편.
- [0237] 17. 실시양태 1 내지 16 중 어느 한 실시양태의 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 핵산.
- [0238] 18. 실시양태 17의 핵산을 포함하는 벡터.
- [0239] 19. 실시양태 17의 핵산, 또는 실시양태 18의 벡터를 포함하는 숙주 세포.
- [0240] 20. 실시양태 1 내지 16 중 어느 한 실시양태에 있어서, 실시양태 17에 있어서, 실시양태 18에 있어서, 또는 실시양태 19에 있어서,
- [0241] 신생물성 질환을
- [0242] a. 앓고/거나,
- [0243] b. 그가 발생할 위험이 있고/거나,
- [0244] c. 그에 대한 진단을 받은
- [0245] 대상체 치료에서 사용하기 위한, 항체 또는 그의 단편, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포.
- [0246] 21. 실시양태 20에 있어서, 신생물성 질환이 췌장암, 위암, 식도암, 난소암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 사용하기 위한 항체 또는 그의 단편.
- [0247] 서열
- [0248] SEQ ID NO: 1 GYXFTSYWIG (3번째 위치의 X는 T 또는 S이다)
- [0249] SEQ ID NO: 2 GXIYPXXXXTXYX (2번째 위치의 X는 N 또는 I이고; 6번째 위치의 X는 S 또는 G이고; 7번째 위치의 X는 A, E 또는 D이고; 8번째 위치의 X는 A 또는 S이고; 9번째 위치의 X는 Y 또는 D이고; 11번째 위치의 X는 N 또는 R이고; 마지막 위치의 X는 A 또는 S이다)
- [0250] SEQ ID NO: 3 XRXWRGNSFDX (1번째 위치의 X는 A 또는 T이고; 3번째 위치의 X는 L, M, I 또는 Q이고; 마지막 위치의 X는 A 또는 Y이다)
- [0251] SEQ ID NO: 4 KSSQSXLNSGNQKNYLX (6번째 위치의 X는 L 또는 V이고; 마지막 위치의 X는 T 또는 A이다)
- [0252] SEQ ID NO: 5 WASTRES

[0253] SEQ ID NO: 6 QXDYSYPXT (2번째 위치의 X는 N 또는 Q이고; X는 L 또는 F이다)

SEQ ID NO: 7	GYSFTSYWIG
SEQ ID NO: 8	GYTFTSYWIG
SEQ ID NO: 9	GNIYPGASDTRYA
SEQ ID NO: 10	GNIYPGDADTRYA
SEQ ID NO: 11	GIIYPGASDTNYA
SEQ ID NO: 12	GIIYPGDAYTRYA
SEQ ID NO: 13	GIIYPGAAYTRYA
SEQ ID NO: 14	GNIYPGASYTRYA
SEQ ID NO: 15	GNIYPGEAYTRYA
SEQ ID NO: 16	GNIYPSESYTNYA
SEQ ID NO: 17	GIIYPSAAYTRYA
SEQ ID NO: 18	ARLWRGNSFDY
SEQ ID NO: 19	ARMWRGNSFDY
SEQ ID NO: 20	ARIWRGNSFDY
SEQ ID NO: 21	TRLWRGNSFDA
SEQ ID NO: 22	TRQWRGNSFDY
SEQ ID NO: 23	TRLWRGNSFDY
SEQ ID NO: 24	TRMWRGNSFDY
SEQ ID NO: 25	KSSQSLLNSGNQKNYLA
SEQ ID NO: 26	KSSQSLLNSGNQKNYLT

[0254]

SEQ ID NO: 27 KSSQSVLNSGNQKNYLT

SEQ ID NO: 28 KSSQSVLNSGNQKNYLA

SEQ ID NO: 29 QNDYSYPFT

SEQ ID NO: 30 QNDYSYPLT

SEQ ID NO: 31 QQDYSYPFT

SEQ ID NO: 32 hGBA-1 HC 가변 영역
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGNIYPGAS
DTRYAPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARLWRGNSFDYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 33 hGBA-1, hGBA-2, hGBA-6, hGBA-8 LC 가변 영역
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 34 hGBA-2 HC 가변 영역
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGNIYPGDA
DTRYAPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARMWRGNSFDYWGQG
TLVTVSS

SEQ ID NO: 35 hGBA-3 HC 가변 영역
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGASD
TNYAPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIWRGNSFDYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 36 hGBA-3 LC 가변 영역
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 37 hGBA-4 HC 가변 영역
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDA
YTRYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRLWRGNSFDAWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 38 hGBA-4 LC 가변 영역
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 39 hGBA-5 HC 가변 영역
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGAA
YTRYAPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARLWRGNSFDYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 40 hGBA-5 LC 가변 영역
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQDYSYPFTFGQGTKVEIK

[0255]

SEQ ID NO: 41 hGBA-6 HC 가변 영역
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGNIYPGAS
YTRYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRQWRGNSFDYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 42 hGBA-7 HC 가변 영역
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGNIYPGEA
YTRYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRLWRGNSFDYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 43 hGBA-7 LC 가변 영역
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 44 hGBA-8 HC 가변 영역
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGNIYPSES
YTNYAPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRLWRGNSFDYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 45 hGBA-9 HC 가변 영역
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYPSAA
YTRYAPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRMWRGNSFDYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 46 hGBA-9LC 가변 영역
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQDYSYPFTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 47 IMAB362 HC 전체
QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPQGQLEWIGNIYPSDSY
TNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCTRQWRGNSFDYWGQGT
LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 48 IMAB362 LC 전체
DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 49 hGBA-1 HC 전체
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGNIYPGAS
DTRYAPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARLWRGNSFDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV

[0256]

HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 50 hGBA-1, hGBA-2, hGBA-6, hGBA-8 LC 전체
DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVPDFRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 51 hGBA-2 HC 전체
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGNIYPGDA
DTRYAPSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARMWRGNSFDYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 52 hGBA-3 HC 전체
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGASD
TNYAPSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARIWRGNSFDYWGQGT
LTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 53 hGBA-3 LC 전체
DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVPDFRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 54 hGBA-4 HC 전체
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDA
YTRYSPSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRLWRGNSFDAWGQGT
LTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 55 hGBA-4 LC 전체
DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVPDFRFGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKVEIKRT

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 56 hGBA-5 HC 전체

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYPGAA
YTRYAPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARLWRGNSFDYWQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 57 hGBA-5 LC 전체

DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQDYSYPFTFGQGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 58 hGBA-6 HC 전체

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGNIYPGAS
YTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRQWRGNSFDYWQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 59 hGBA-7 HC 전체

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGNIYPGEA
YTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRLWRGNSFDYWQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 60 hGBA-7 LC 전체

DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPFTFGQGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 61 hGBA-8 HC 전체

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGNIYPSES
YTNYAPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRLWRGNSFDYWQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT

[0258]

FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 62 hGBA-9 HC 전체

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYPSAA
YTRYAPSFQGVVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCTRMWRGNSFDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 63 hGBA-9, LC 전체

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWA
STRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQDYSPFTFGQGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 64 불변 중쇄 - CH1 + Fc 도메인

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 65

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 66

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 67

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 68 DQWSTQDLYN
 SEQ ID NO: 69 NNPVTAVFNYQ
 SEQ ID NO: 70 STQDLYNNPVTAVF
 SEQ ID NO: 71 TNFWMSTANMYTG
 SEQ ID NO: 72 ALMIVGIVLGAIGLLV
 SEQ ID NO: 73 RIGSMEDSAKANMTLTSGIMFIVS
 SEQ ID NO: 74
 METDTLLLVWVLLWVPGSTGDAAQPARRARRTKLGTELGSTPVWWNSADGRMDQ
 WSTQDLYNNPVTAVFNYQGLWRSCVRESSGFTECRGYFTLLGLPAMLQAVRAAIQH
 SGGRSRRARTKTHLRRGSE
 SEQ ID NO: 75 MDQWSTQDLYNNPVT
 SEQ ID NO: 76 LYNNPVTAVFNYQGL
 SEQ ID NO: 77 VFNYQGLWRSCVRES
 SEQ ID NO: 78 QGLWRSCVRESSGFT
 SEQ ID NO: 79 RSCVRESSGFTECRG
 SEQ ID NO: 80 TEDEVQSYPSKHDYV
 SEQ ID NO: 81 EVQSYPSKHDYV

[0260]

[0261]

SEQ ID NO: 82 IMAB362 HC CDR1을 포함하는 컨센서스

[0262]

GYXFTSYWIX (3번째 위치의 X는 T 또는 S이고, 마지막 위치의 X는 G 또는 N이다)

[0263]

SEQ ID NO: 83 IMAB362 HC CDR2를 포함하는 컨센서스

[0264]

GXIYPXXXXTXYX (2번째 위치의 X는 N 또는 I이고; 6번째 위치의 X는 S 또는 G이고; 7번째 위치의 X는 A, E 또는 D이고; 8번째 위치의 X는 A 또는 S이고; 9번째 위치의 X는 Y 또는 D이고; 11번째 위치의 X는 N 또는 R이고; 마지막 위치의 X는 A, N 또는 S이다)

[0265]

SEQ ID NO: 84 IMAB362 HC CDR3을 포함하는 컨센서스

[0266]

XRXRWRGNSFDX (1번째 위치의 X는 A 또는 T이고; 3번째 위치의 X는 L, M, I, S 또는 Q이고; 마지막 위치의 X는 A 또는 Y이다)

SEQ ID NO: 85 ggctatagctttacatcatattggattgga
 SEQ ID NO: 86 gggaacatttaccctggggcatcgatacgacgatacgca
 SEQ ID NO: 87 gcgagactttggcgggggaatagcttcgactac
 SEQ ID NO: 88 aaaagctcccaagcctattgaactcgggaaacaaaagaattacttgga
 SEQ ID NO: 89 tgggcaagcaccgagagagc
 SEQ ID NO: 90 caaacgactattcataccattcaca

[0267]

SEQ ID NO: 91 ggatattcatttacaagctactggatcgga

SEQ ID NO: 92 ggaaatatataccccggagacgcggacacgagatacgca

SEQ ID NO: 93 gcgcggatgtggcgcggcaatagctttgactac

SEQ ID NO: 94 gggatcatctatccggggcatccgataccaactatgcg

SEQ ID NO: 95 gctaggatttggcggaggaaatagctttgattat

SEQ ID NO: 96 aagagctcgcgaaagtttgctgaactccgggaaccaaaagaattacctggca

SEQ ID NO: 97 tgggcatcaacgcgggaaagc

SEQ ID NO: 98 caaaacgactactcctatccgctgacc

SEQ ID NO: 99 ggatactcatttacctatcactggatagga

SEQ ID NO: 100 gggattatataccccggcgacgttacactcgatattcg

SEQ ID NO: 101 acgaggctatggagggggaatagctttgatgcc

SEQ ID NO: 102 aagagctcccaaagcctattgaactcgggaaatcaaaagaattatctgaca

SEQ ID NO: 103 tgggcctcgacaaggagagac

SEQ ID NO: 104 caaatgactactcatacccgctgaca

SEQ ID NO: 105 ggatatactttacgagctactggatcgga

SEQ ID NO: 106 gggataatataccccggagcggcatacacgagatatgcg

SEQ ID NO: 107 gcgagactatggcgcgggaactcatttgattac

SEQ ID NO: 108 aaatcatcgcaatcattgctaattcggggaaccaaagaattatttgga

SEQ ID NO: 109 tgggcatccacgagagaatcg

SEQ ID NO: 110 caacaagattattcataccatttaca

SEQ ID NO: 111 ggatatacatttaccttactggatcgga

SEQ ID NO: 112 gggaacatttatcctggcgcgagctatacgcgctat

SEQ ID NO: 113 acccggcaatggaggggcaatagctttgactac

SEQ ID NO: 114 ggatattcctttacctatcactggatcggc

SEQ ID NO: 115 gggaacatatatcccgagaagcctatacgagatactcg

SEQ ID NO: 116 acgcgactatggaggggaaatagctttgactat

SEQ ID NO: 117 aagagctcccaatcagtcctgaactctgggaatcaaaagaattacctgaca

SEQ ID NO: 118 tgggcgagcacgaggagagc

SEQ ID NO: 119 caaatgattattcatacccttcaca

SEQ ID NO: 120 ggatactcctttacctatcattggatcgga

[0268]

SEQ ID NO: 121 ggaaacatatatccgagcggaatcatatacgaactacgcg

SEQ ID NO: 122 acgaggctatggaggggaatagcttcgactat

SEQ ID NO: 123 ggatatacattcacgagctactggatagga

SEQ ID NO: 124 ggaatcatatatcctccgcgcatatacgcgatatgcg

SEQ ID NO: 125 acgcggtatgtggagggaatagctttgattac

SEQ ID NO: 126 aagagctcgcaatcggtcctgaatagcgggaacaaaagaattatctggcc

SEQ ID NO: 127 caacaagactactcataccattaca

SEQ ID NO: 128

gaagtccaactgggtccaatccgcgcgagggttaagaagcccgagaatcgtgaagatctcatgcaaaggagcgggt
atagctttacatcatattggattggatgggtcaggcaaatgccgggaagggtctggaatggatggggaacattaccctgggcatc
ggatacgcgatacgcacctagctttcaagggaagtcaaatctggcggaagaagcatctcaacggcatacctgcaatggctgagc
ttgaaggcatctgatactgcaatgtactactgcgcgagactttggcggggaatagcttcgactactggggcagggtaccctggttac
ggtctcgagc

SEQ ID NO: 129

gacattgtgatgacgaaagccccgattcgtggtgtatcgctaggggagcgcgtacgatcaattgcaaaagctccaa
agcctattgaactcgggaaccaaagaattacttggcatggtatcaacaaaaaccgggcaaccggaagctgctgatctattggg
caagcaccgagagagcgggtgtccggaccgatttagcgggagcggatcgggcaccgacttcacgctgacaataagctcattgcaa
gccgaggatgtggcggtctattatgccaaaacgactattcataccattcacattcgggcaaggtaccaaggtcgagatcaag

SEQ ID NO: 130

gaagtccaactgggtccaatctggagcgggaagtcaagaagcctggggagagcctgaaaatttcagcaaggggagcggat
attcatttacaagctactggatcggtccgcaaatgccgggaagggtctggaatggatgggaaatatataccccggagacgc
ggacacgagatacgcaccgagcttcaagggcagggtcaccattagcgcgtgataaatcgatttcaaccgcatactgcaatggctacgc
tgaagcctccgacaccgcatgtactattgcgcgcatgtggcgcggaatagctttgactactggggcagggtaccctcgtcac
ggtctcgagc

SEQ ID NO: 131

gaggtccaactgggtccaagcggcgcgagggtcaagaagccgggagaatccctgaagattagctgcaaaggctccggct
atagctttacatcatattggatcggtgggtcagacaaatgccgggaagggtctggaatggatgggcatctatccggggcatcc
gataccaactatcgccgagcttcaagggcagggtcacgatatccgcgataaatcgattagcaccgcatactgcaatggagctcgct
gaaggcatccgacaccgcatgtactactgcgcgtaggatttggcgaggaaatagctttgattattggggcagggtaccctgtcacgg
tctcgagc

SEQ ID NO: 132

gacattgtcatgacgaaagccccgactcgtggtcgtctcactgggggagcggcgacaatcaactgcaagagctcgc
aaagtgtgctgaactccgggaaccaaagaattacctggcatggtatcaacaaagccggggaacccccgaagctgctgatatattg
ggcatcaacgcgggaagcggagtccggatagatttagcggatctggatcgggaccgacttcacgctgacgatatctagccttcaa
gccgaggatgtggctgtatattatgccaaaacgactactcctatccgctgaccttcgggcaaggtaccaaggtcgagatcaag

SEQ ID NO: 133

gaagtccaactagtccaagcgggagccgaagtcaagaacccggggagagccttaagatctcatgcaaaggagcggga
tactcatttcatcatactggataggtgggtcagacaaatgccgggaagggtctggaatggatggggattatataccccggcgacg
cttactcgtatattgccatcattccaagggcagggtcacgatatccgcgataaatcgatccacggcatacctgcaatggagctcac

tgaagcatctgatacggcaatgtattattgacgaggtatggaggggaatagctttgatgcctggggcagggtaccctgggtcacg
gtctcgagc

SEQ ID NO: 134

gacatagttatgacacaatcgccgtagcctcgcggtcagccttggagagcggcgacgatcaactgcaagagctccca
aagcctattgaactcgggaatcaaaagaattatctgacatggatcaacaaaagccggggcaaccaccgaaactgctgatttggg
cctcgacaaggagagcggagtcgggaccgcttcttgatcggaagcgggactgacttcacgctgaccataagctcgtgcaa
gccgagacgtcgccgtctattattgcaaaatgactactcataccgctgacatttggccaaggtaccaaggtcgagatcaag

SEQ ID NO: 135

gaggtgcaactgggtacaatccggggcggaagtgaagaagccgggggaatcgctgaagataagctgcaaaggctctggat
atagctttacgagctactggatcggtcaggcaaatgccggggaaggactggaatggatggggataatatacccgaggcg
gcatacacgagatagcggcgagcttcaaggcaagtgaataagcgcggaacaatgattagcagcgcatatctgcaatggctct
cgctgaaggcgagcgataccgcaatgtactattcgcgagactatggcgcggaactcatttgattactggggcagggtaccctagt
gacgggtctcgagc

SEQ ID NO: 136

gacattgtcatgacgcaaacccgtagcctggctgtatcgctgggggagagagcgacgatcaactgcaaatcatcgca
atcattgtcaaatcgggggaacaaaagaattatttggcatgggtatcaacaaaagccggggcaaccgccgaaactgctgatttactggg
catccacgagagaatcgggagtcgggaccgatttagcggtatcgggagcgggaccgatttcacgctgaccattagctcgtgcaag
cggaggtatgtggcggtctattactgcaacaagattatcataccatttaccatttgggcaaggtaccaaggtcgagatcaag

SEQ ID NO: 137

gaagtacaattggtcaatcgggggccgaagtcaagaagccgggggaatcgctgaagatatcctgcaaggggagcggat
atactttacatcttactggatcggtcagacaatgccgggaagggttgaatggatggggaacatttatcctggcgagc
tatacgcgctatagcccagcttcaaggcgaggtcacgattagcgccgacaagagcatttcacggcatactgcaatggagctcgc
tgaaagcatcgatagcgcaatgtattactgacccggcaatggaggggcaatagctttgactactggggcagggtaccctagtcac
gggtctcgagc

SEQ ID NO: 138

gaagttcaattgggtccaatctggagccgaagtcaagaagccgggagaatcgctgaagattagctgcaaggggagcggata
ttcctttacatcatactggatcggtcgagacaatgccgggaagggtggaatggatggggaacatatatccggagaagcc
tatacgagatactgccatatttcaaggacaggtcaccataagcgcgacaagagcataagcaccgcatactgcaatggagctcgc
tgaaagcatcgagacacggcatgtattactgcacgcgactatggaggggaatagctttgactattggggcagggtaccttagtcacg
gtctcgagc

SEQ ID NO: 139

gatatagtaattgactcaatcacccgtagccttggctgtgagcctgggagaagagctacaatcaactgcaagagctcccaat
cagtcctgaactctgggaatcaaaagaattacgtgacatggatcaacaaaagccgggacaaccgccgaagctgctgactactgggc
gagcacgaggagagcggagtcgggacgatttttggctcgggagcgggaaccgacttcacactgactattagctcgtgcaagc
ggaggacgtcgccgtctactattgcaaaatgattatcatacccttcacatttgggcaaggtaccaaggtcgagatcaag

SEQ ID NO: 140

gaggtgcaactagtgaatcgggggccgaagtgaagaacctgggggaatcgctgaagatatcatgcaaggggagcggat
actcctttacatcatattggatcggtcaggcaaatgccggggaagggttgaatggatggggaacatatatccgagcgaatc
atatacgaaactacgcgagcttcaaggacaagtcacgatatccgcgataaatcgatatcgaccgcatactgcaatggagctcg
ctgaaggcttcgacactgcgagtgattactgcacgaggctatggagggggaatagcttcgactattggggcagggtaccctggtga
cgggtctcgagc

[0270]

SEQ ID NO: 141

gaagtccaattagtccaatcgggggccgaggtcaagaagccgggggaatcgctcaagataagctgcaagggtcgggat
atacttcacgagctactggatggatgggtcaggcaaatgccggggaagggttgaatggatggggaacatatatccttcggcggc
atatacgcatatcgccatcatttcaaggacaggtcacgataagcgccgacaagagcatttagcaccgcatactgcaatgggtcagc
cttaaggcatcgacaccgcatgtactactgcacgcggtatgtgagggggaatagctttgattactggggcagggtaccctagtca
cgggtctcgagc

SEQ ID NO: 142

gacatcgctcatgacgcaaacccgactcgctggcggtctcgctgggggagcggggccacaataaattgcaagagctcgc
aatcggtcctgaatagcgggaacaaaagaattatctggcctgggtatcaacaaaagccggggcaaccaccgaagctgtaattattg
ggcgagcacgaggagagcggagtcggcgatcatttagcggtatcggaagcgggaccgatttcacgctgacgatttcgagcctac
aagccgaggtatgtggcggtctattactgcaacaagactactcataccatttaccatttggacaaggtaccaaggtcgagatcaag

[0271]

[0272]

SEQ ID NO: 143 소르타제 태그

[0273]

RLPXTGG

[0274] (X는 20종의 천연 아미노산 중 임의의 것이다)

[0275] SEQ ID NO: 144 소르타제 태그

[0276] GGGGSLPXTGG

[0277] (X는 20종의 천연 아미노산 중 임의의 것이다)

[0278] 참고문헌

- Alegre, M. L., A. M. Collins, V. L. Pulito, R. A. Brosius, W. C. Olson, R. A. Zivin, R. Knowles, J. R. Thistlethwaite, L. K. Jolliffe, and J. A. Bluestone. 1992. 'Effect of a single amino acid mutation on the activating and immunosuppressive properties of a "humanized" OKT3 monoclonal antibody', *J Immunol*, 148: 3461-8.
- An, Z., G. Forrest, R. Moore, M. Cukan, P. Haytko, L. Huang, S. Vitelli, J. Z. Zhao, P. Lu, J. Hua, C. R. Gibson, B. R. Harvey, D. Montgomery, D. Zaller, F. Wang, and W. Strohl. 2009. 'IgG2m4, an engineered antibody isotype with reduced Fc function', *MAbs*, 1: 572-9.
- Bolt, S., E. Routledge, I. Lloyd, L. Chatenoud, H. Pope, S. D. Gorman, M. Clark, and H. Waldmann. 1993. 'The generation of a humanized, non-mitogenic CD3 monoclonal antibody which retains in vitro immunosuppressive properties', *Eur J Immunol*, 23: 403-11.
- Chang, Z. L., and Y. Y. Chen. 2017. 'CARs: Synthetic Immunoreceptors for Cancer Therapy and Beyond', *Trends Mol Med*, 23: 430-50.
- Chu, S. Y., I. Vostiar, S. Karki, G. L. Moore, G. A. Lazar, E. Pong, P. F. Joyce, D. E. Szymkowski, and J. R. Desjarlais. 2008. 'Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and FcγRIIb with Fc-engineered antibodies', *Mol Immunol*, 45: 3926-33.
- Dall'Acqua, W. F., R. M. Woods, E. S. Ward, S. R. Palaszynski, N. K. Patel, Y. A. Brewah, H. Wu, P. A. Kiener, and S. Langermann. 2002. 'Increasing the affinity of a human IgG1 for the neonatal Fc receptor: biological consequences', *J Immunol*, 169: 5171-80.
- Diebold, C. A., F. J. Beurskens, R. N. de Jong, R. I. Koning, K. Strumane, M. A. Lindorfer, M. Voorhorst, D. Ugurlar, S. Rosati, A. J. Heck, J. G. van de Winkel, I. A. Wilson, A. J. Koster, R. P. Taylor, E. O. Saphire, D. R. Burton, J. Schuurman, P. Gros, and P. W. Parren. 2014. 'Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface', *Science*, 343: 1260-3.
- Ellerman, D. 2019. 'Bispecific T-cell engagers: Towards understanding variables influencing the in vitro potency and tumor selectivity and their modulation to enhance their efficacy and safety', *Methods*, 154: 102-17.
- Green, M. R., and J. Sambrook. 2012. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Fourth Edition)* (Cold Spring Harbor Laboratory Press).
- Hashimoto, Y., W. Zhou, K. Hamauchi, K. Shirakura, T. Doi, K. Yagi, T. Sawasaki, Y. Okada, M. Kondoh, and H. Takeda. 2018. 'Engineered membrane protein antigens successfully induce antibodies against extracellular regions of claudin-5', *Sci Rep*, 8: 8383.
- Hewitt, K. J., R. Agarwal, and P. J. Morin. 2006. 'The claudin gene family: expression in normal and neoplastic tissues', *BMC Cancer*, 6: 186.
- Idusogie, E. E., P. Y. Wong, L. G. Presta, H. Gazzano-Santoro, K. Totpal, M. Ultsch, and M. G. Mulkerrin. 2001. 'Engineered antibodies with increased activity to recruit complement', *J Immunol*, 166: 2571-5.
- Jacobi, A., B. Enenkel, P. Garidel, C. Eckermann, M. Knappenberg, I. Presser, and H. Kaufmann. 2014. 'Process Development and Manufacturing of Therapeutic Antibodies.' in S. Duebel and J. M. Reichert (eds.), *Handbook of Therapeutic Antibodies, Second Edition* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.).
- Jiang, H., Z. Shi, P. Wang, C. Wang, L. Yang, G. Du, H. Zhang, B. Shi, J. Jia, Q. Li, H. Wang, and Z. Li. 2018. 'Claudin18.2-Specific Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cells for the Treatment of Gastric Cancer', *J Natl Cancer Inst*.
- June, C. H., and M. Sadelain. 2018. 'Chimeric Antigen Receptor Therapy', *N Engl J Med*, 379: 64-73.
- Lazar, G. A., W. Dang, S. Karki, O. Vafa, J. S. Peng, L. Hyun, C. Chan, H. S. Chung, A. Eivazi, S. C. Yoder, J. Vielmetter, D. F. Carmichael, R. J. Hayes, and B. I. Dahiyat. 2006. 'Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 4005-10.

[0279]

- Leabman, M. K., Y. G. Meng, R. F. Kelley, L. E. DeForge, K. J. Cowan, and S. Iyer. 2013. 'Effects of altered FcγR binding on antibody pharmacokinetics in cynomolgus monkeys', *MAbs*, 5: 896-903.
- Lo, M., H. S. Kim, R. K. Tong, T. W. Bainbridge, J. M. Vernes, Y. Zhang, Y. L. Lin, S. Chung, M. S. Dennis, Y. J. Zuchero, R. J. Watts, J. A. Couch, Y. G. Meng, J. K. Atwal, R. J. Brezski, C. Spiess, and J. A. Ernst. 2017. 'Effector-attenuating Substitutions That Maintain Antibody Stability and Reduce Toxicity in Mice', *J Biol Chem*, 292: 3900-08.
- Martin, A. C. R., and J. Altmann. 2014. 'Bioinformatics Tools for Analysis of Antibodies.' in, *Handbook of Therapeutic Antibodies, Second Edition* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.).
- Mimoto, F., T. Igawa, T. Kuramochi, H. Katada, S. Kadono, T. Kamikawa, M. Shida-Kawazoe, and K. Hattori. 2013. 'Novel asymmetrically engineered antibody Fc variant with superior FcγR binding affinity and specificity compared with afucosylated Fc variant', *MAbs*, 5: 229-36.
- Moore, G. L., H. Chen, S. Karki, and G. A. Lazar. 2010. 'Engineered Fc variant antibodies with enhanced ability to recruit complement and mediate effector functions', *MAbs*, 2: 181-9.
- Natsume, A., M. In, H. Takamura, T. Nakagawa, Y. Shimizu, K. Kitajima, M. Wakitani, S. Ohta, M. Satoh, K. Shitara, and R. Niwa. 2008. 'Engineered antibodies of IgG1/IgG3 mixed isotype with enhanced cytotoxic activities', *Cancer Res*, 68: 3863-72.
- Niimi, T., K. Nagashima, J. M. Ward, P. Minoo, D. B. Zimonjic, N. C. Popescu, and S. Kimura. 2001. 'claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing', *Mol Cell Biol*, 21: 7380-90.
- Richards, J. O., S. Karki, G. A. Lazar, H. Chen, W. Dang, and J. R. Desjarlais. 2008. 'Optimization of antibody binding to FcγRIIIa enhances macrophage phagocytosis of tumor cells', *Mol Cancer Ther*, 7: 2517-27.
- Rother, R. P., S. A. Rollins, C. F. Mojcik, R. A. Brodsky, and L. Bell. 2007. 'Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria', *Nat Biotechnol*, 25: 1256-64.
- Sahin, U., M. Koslowski, K. Dhaene, D. Usener, G. Brandenburg, G. Seitz, C. Huber, and O. Tureci. 2008. 'Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development', *Clin Cancer Res*, 14: 7624-34.
- Saldanha, J. W. 2014. 'Humanization Strategies.' in S. Duebel and J. M. Reichert (eds.), *Handbook of Therapeutic Antibodies, Second Edition* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.).
- Sauerborn, M. 2014. 'The Immunogenicity of Therapeutic Antibodies.' in S. Duebel and J. M. Reichert (eds.), *Handbook of Therapeutic Antibodies, Second Edition* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.).
- Shang, L., B. Daubeuf, M. Triantafilou, R. Olden, F. Depis, A. C. Raby, S. Herren, A. Dos Santos, P. Malinge, I. Dunn-Siegrist, S. Benmkaddem, A. Geinoz, G. Magistrelli, F. Rousseau, V. Buatois, S. Salgado-Pires, W. Reith, R. Monteiro, J. Pugin, O. Leger, W. Ferlin, M. Kosco-Vilbois, K. Triantafilou, and G. Elson. 2014. 'Selective antibody intervention of Toll-like receptor 4 activation through Fc γ receptor tethering', *J Biol Chem*, 289: 15309-18.
- Shields, R. L., A. K. Namenuk, K. Hong, Y. G. Meng, J. Rae, J. Briggs, D. Xie, J. Lai, A. Stadlen, B. Li, J. A. Fox, and L. G. Presta. 2001. 'High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc γRI, Fc γRII, Fc γRIII, and FcγRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc γRI', *J Biol Chem*, 276: 6591-604.
- Stavenhagen, J. B., S. Gorlatov, N. Tuailon, C. T. Rankin, H. Li, S. Burke, L. Huang, S. Vijh, S. Johnson, E. Bonvini, and S. Koenig. 2007. 'Fc optimization of therapeutic antibodies enhances their ability to kill tumor cells in vitro and controls tumor expansion in vivo via low-affinity activating Fcγ receptors', *Cancer Res*, 67: 8882-90.

[0280]

- Tao, M. H., and S. L. Morrison. 1989. 'Studies of aglycosylated chimeric mouse-human IgG. Role of carbohydrate in the structure and effector functions mediated by the human IgG constant region', *J Immunol*, 143: 2595-601.
- Vafa, O., G. L. Gilliland, R. J. Brezski, B. Strake, T. Wilkinson, E. R. Lacy, B. Scallon, A. Teplyakov, T. J. Malia, and W. R. Strohl. 2014. 'An engineered Fc variant of an IgG eliminates all immune effector functions via structural perturbations', *Methods*, 65: 114-26.
- Waldmeier, L., I. Hellmann, C. K. Gutknecht, F. I. Wolter, S. C. Cook, S. T. Reddy, U. Grawunder, and R. Beerli. 2016. 'Transpo-mAb display: Transposition-mediated B cell display and functional screening of full-length IgG antibody libraries', *MAbs*, 8: 726-40.
- Walker, M. R., J. Lund, K. M. Thompson, and R. Jefferis. 1989. 'Aglycosylation of human IgG1 and IgG3 monoclonal antibodies can eliminate recognition by human cells expressing Fc gamma RI and/or Fc gamma RII receptors', *Biochem J*, 259: 347-53.
- Wang, X., M. Mathieu, and R. J. Brezski. 2018. 'IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions', *Protein Cell*, 9: 63-73.
- Xu, D., M. L. Alegre, S. S. Varga, A. L. Rothermel, A. M. Collins, V. L. Pulito, L. S. Hanna, K. P. Dolan, P. W. Parren, J. A. Bluestone, L. K. Jolliffe, and R. A. Zivin. 2000. 'In vitro characterization of five humanized OKT3 effector function variant antibodies', *Cell Immunol*, 200: 16-26.
- Yu, D., and J. R. Turner. 2008. 'Stimulus-induced reorganization of tight junction structure: the role of membrane traffic', *Biochim Biophys Acta*, 1778: 709-16.
- Zalevsky, J., A. K. Chamberlain, H. M. Horton, S. Karki, I. W. Leung, T. J. Sproule, G. A. Lazar, D. C. Roopenian, and J. R. Desjarlais. 2010. 'Enhanced antibody half-life improves in vivo activity', *Nat Biotechnol*, 28: 157-9.

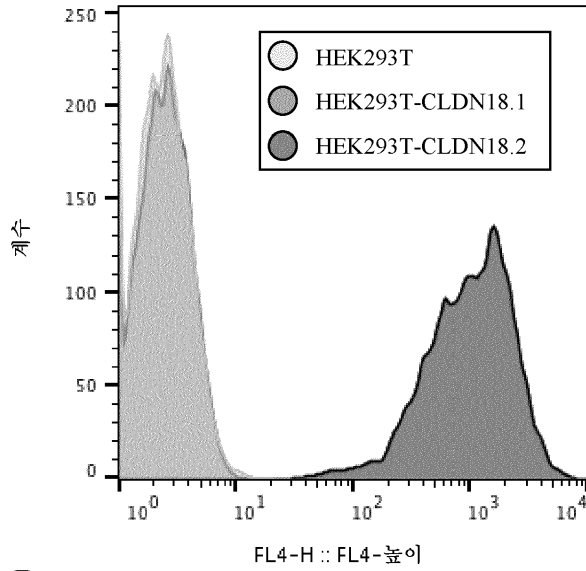
CN109762067
WO2000/015659
WO2004/047863
WO2005/113587
WO2007/059997
WO2008/145338
WO2013/167259
WO2013/174509
WO2014/075788
WO2014/127906
WO2016/166122
WO2018/006882
WO2019/175617
WO2019/219089

[0281]

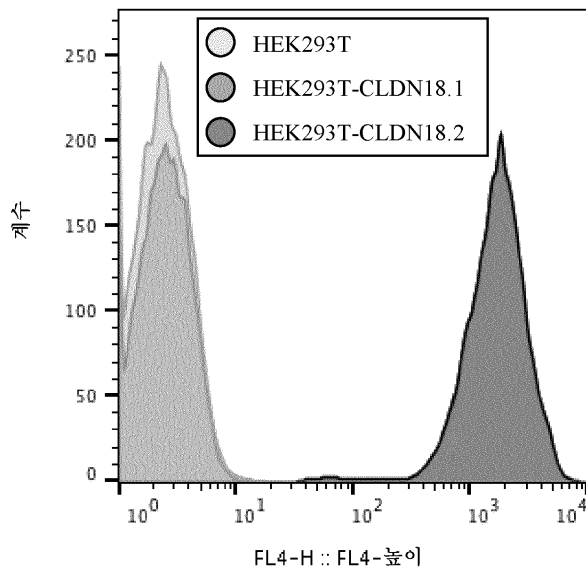
도면

도면1aa

A IMAB362

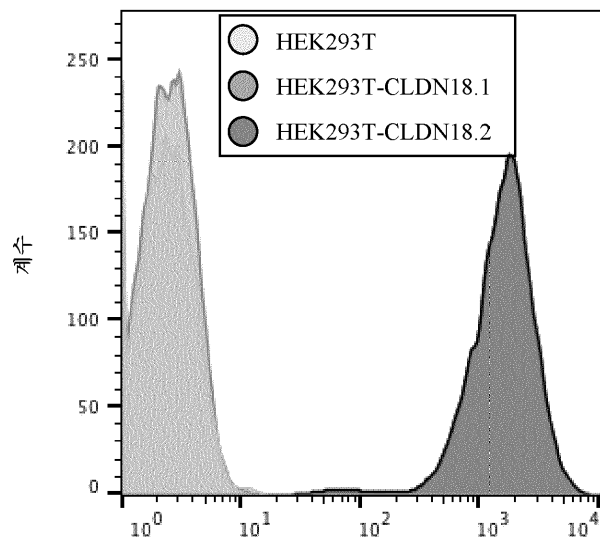


B hGBA-1

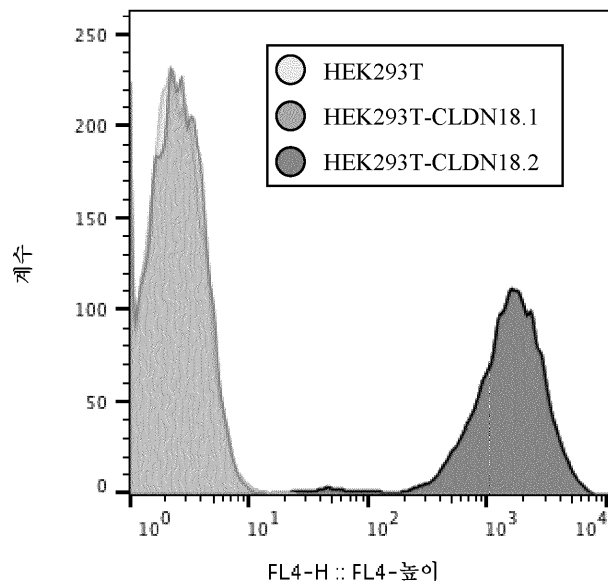


도면1ab

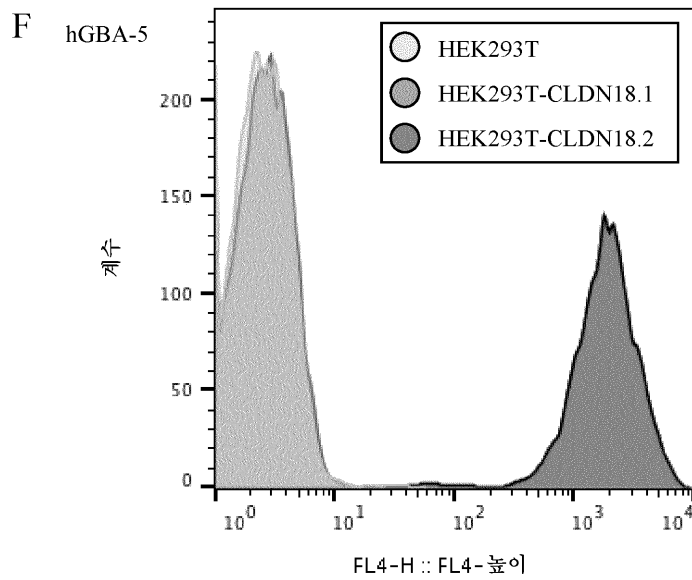
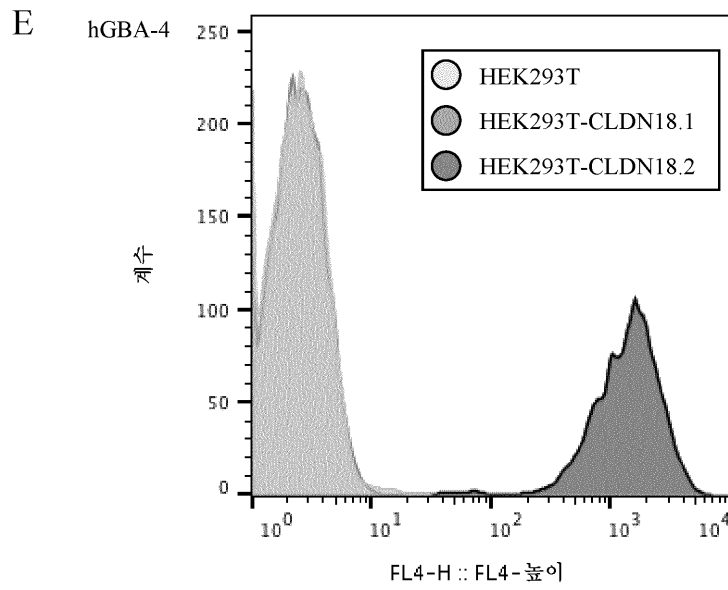
C hGBA-2



D hGBA-3 FL4-H :: FL4-높이

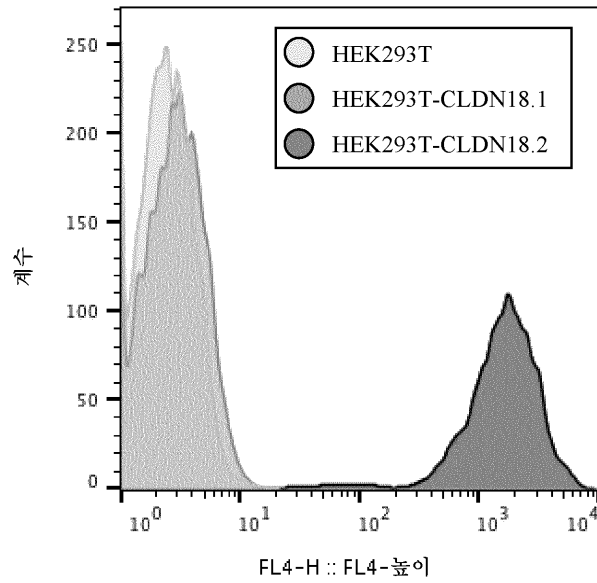


도면1ac

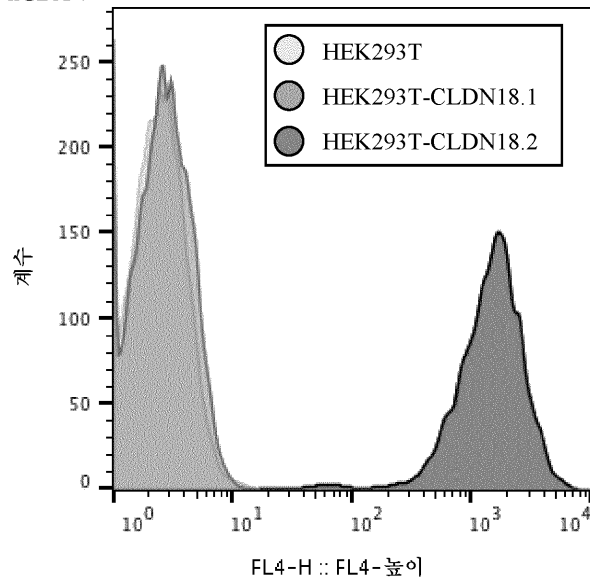


도면1ad

G hGBA-6

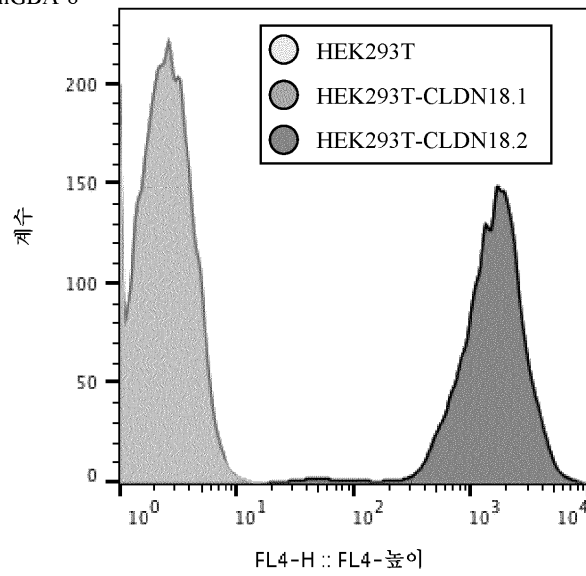


H hGBA-7

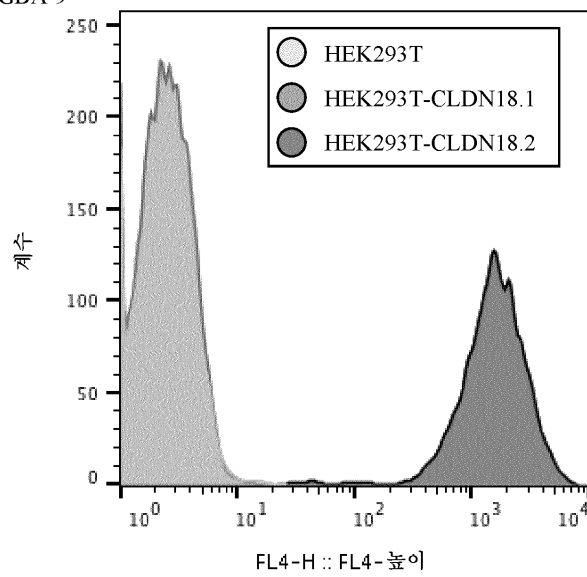


도면1ae

I hGBA-8

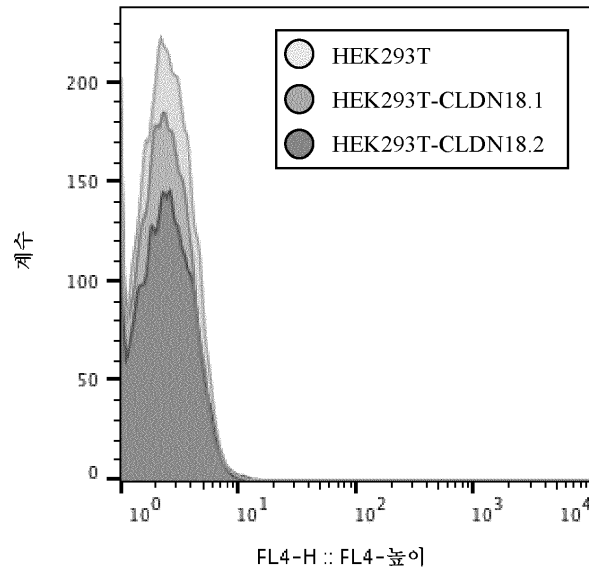


J hGBA-9

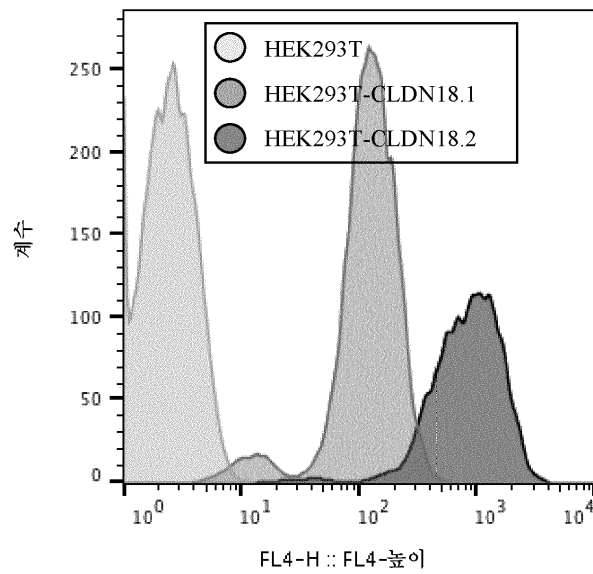


도면1af

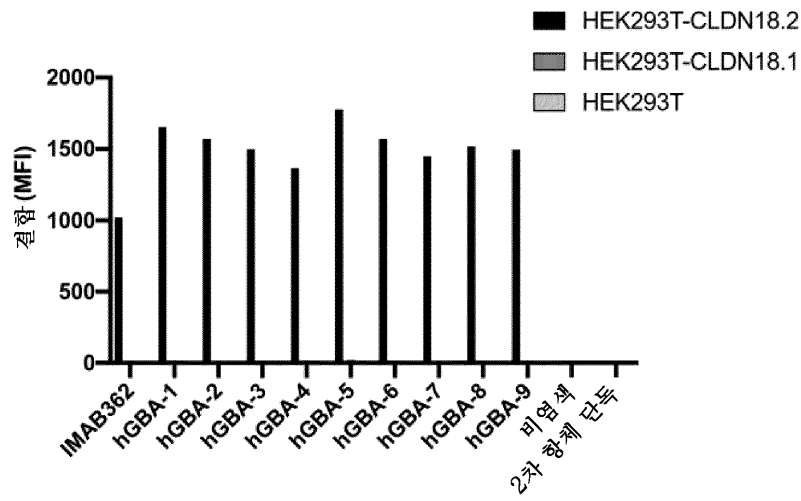
K 2차 항체 단독



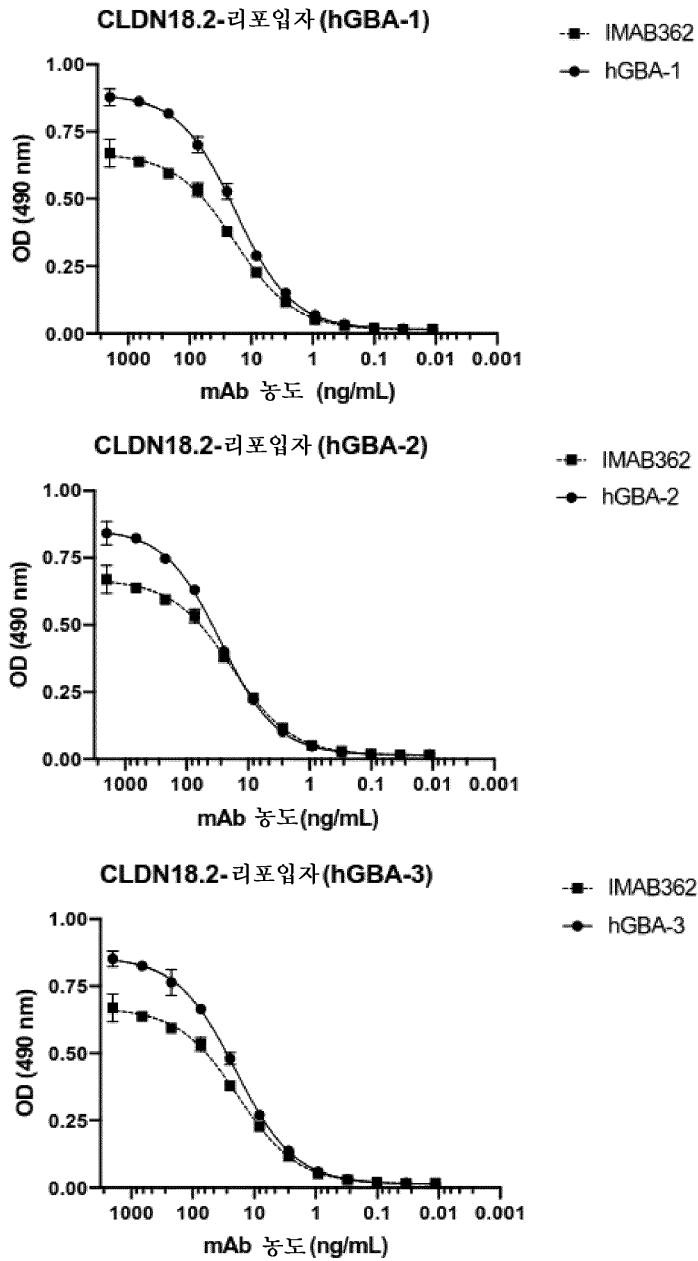
L 범-CLDN18



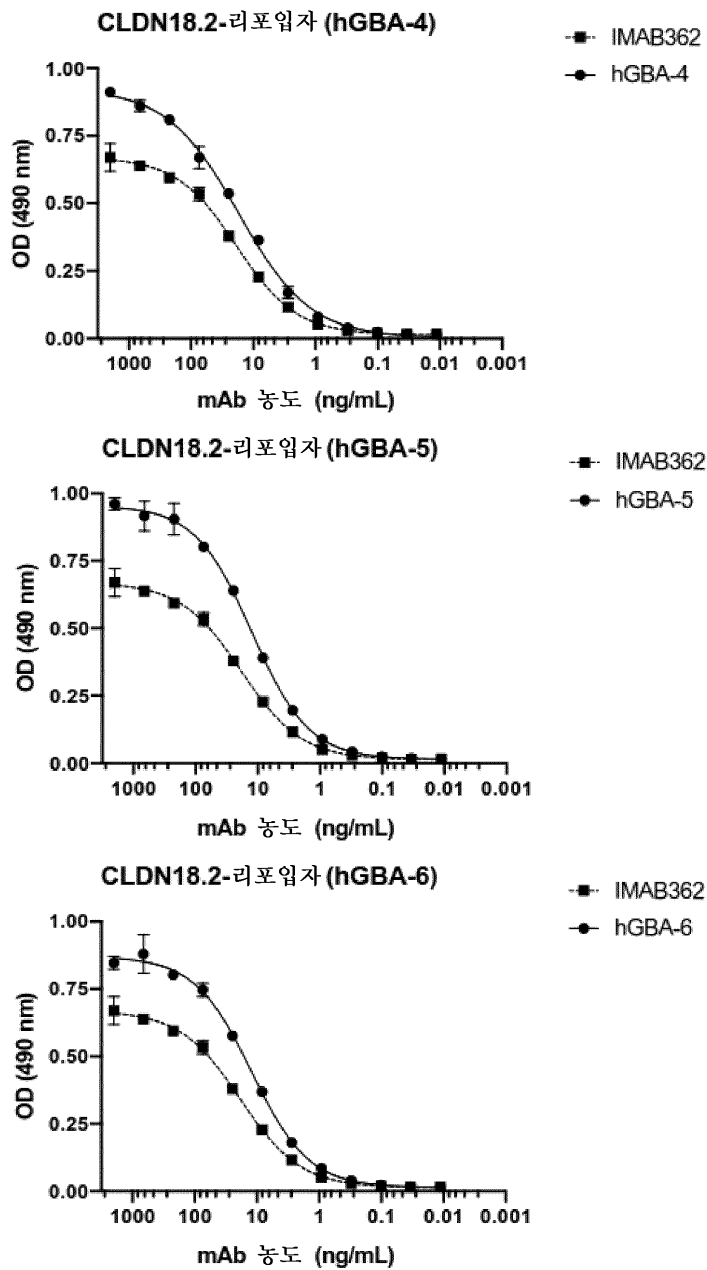
도면1b



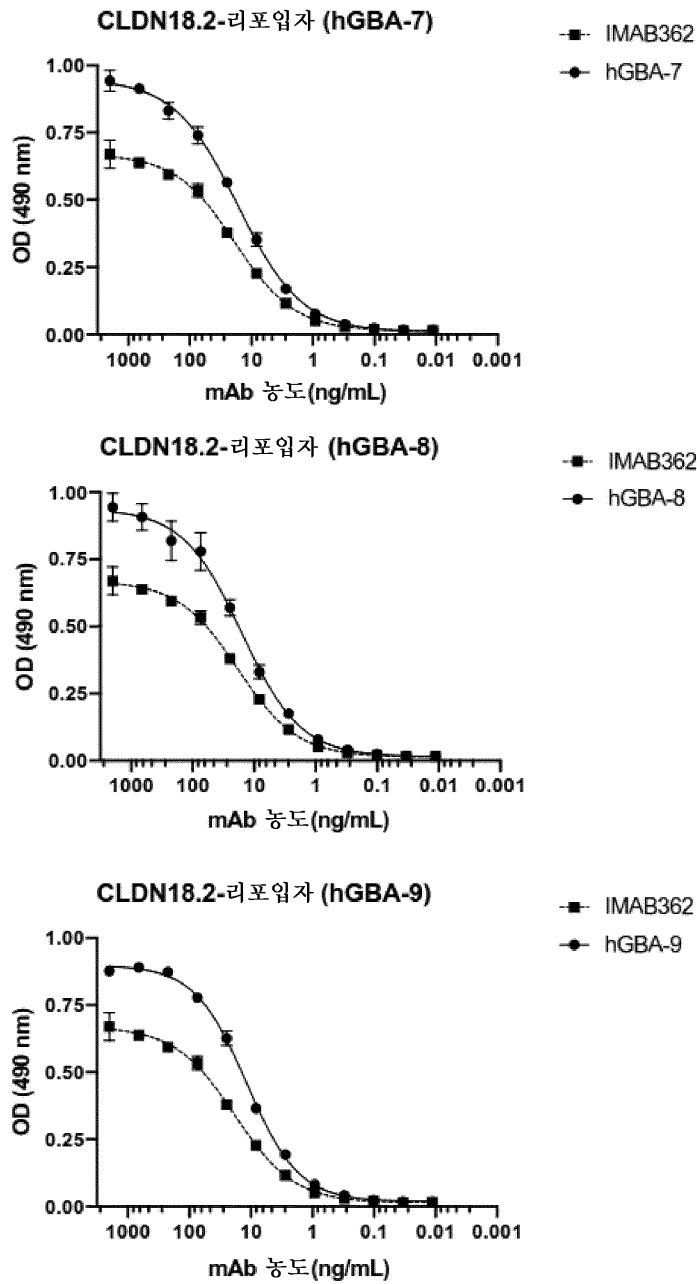
도면2a



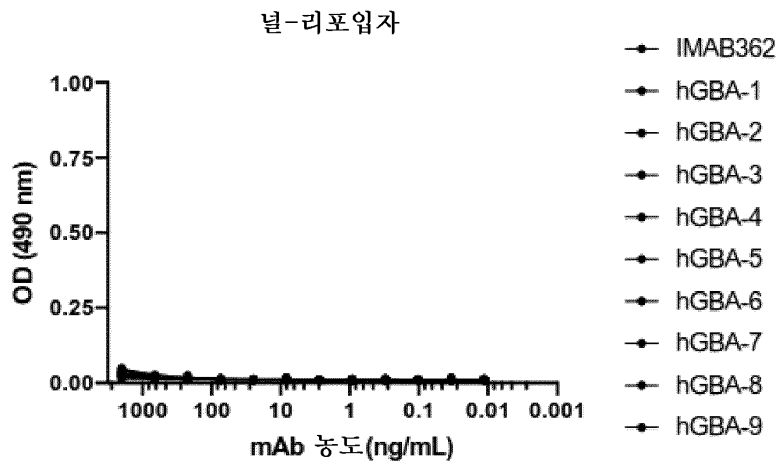
도면2b



도면2c

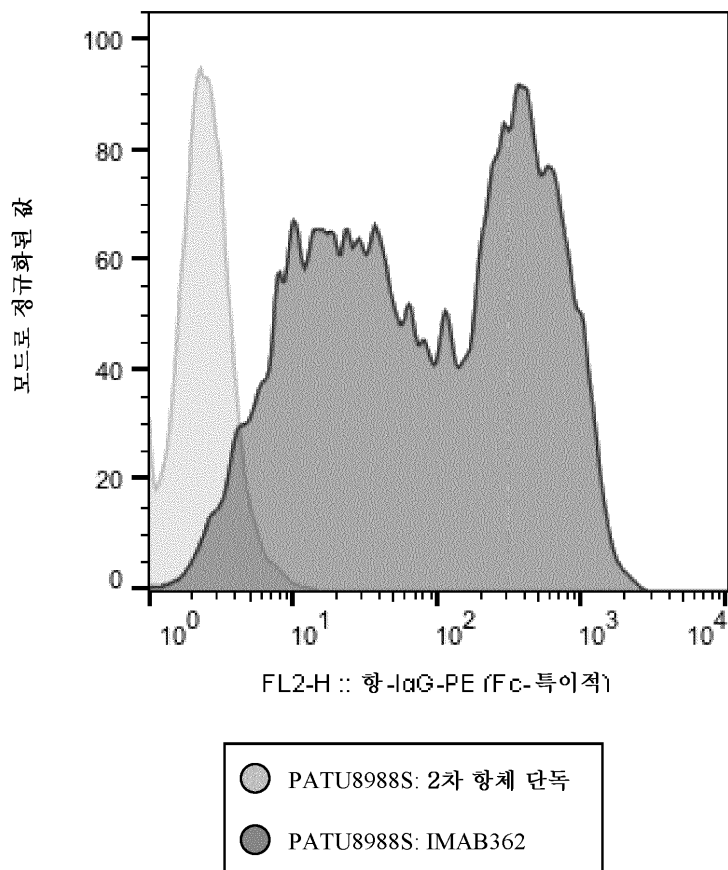


도면2d



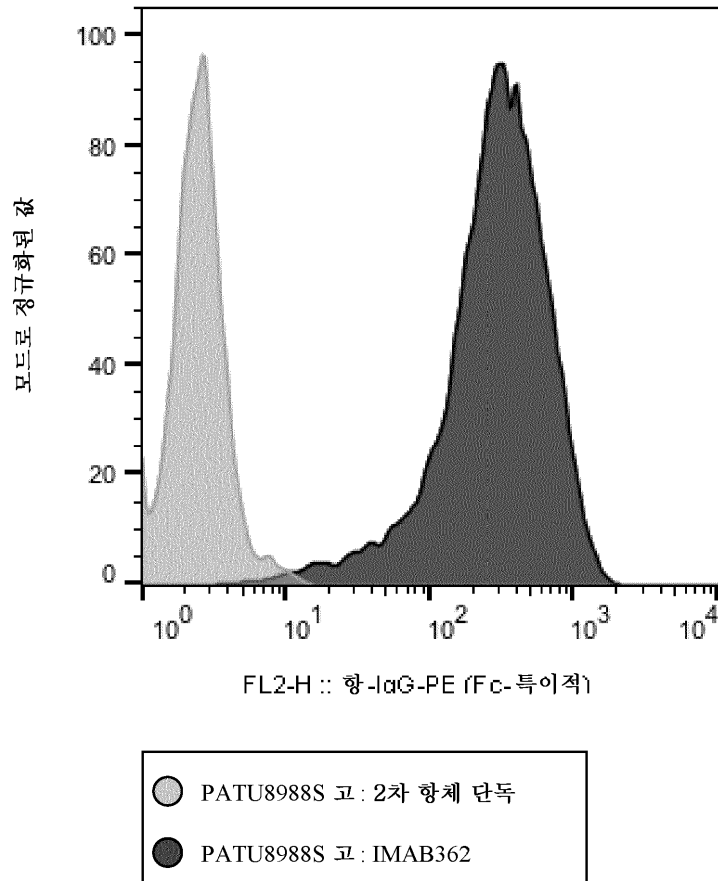
도면3a

A

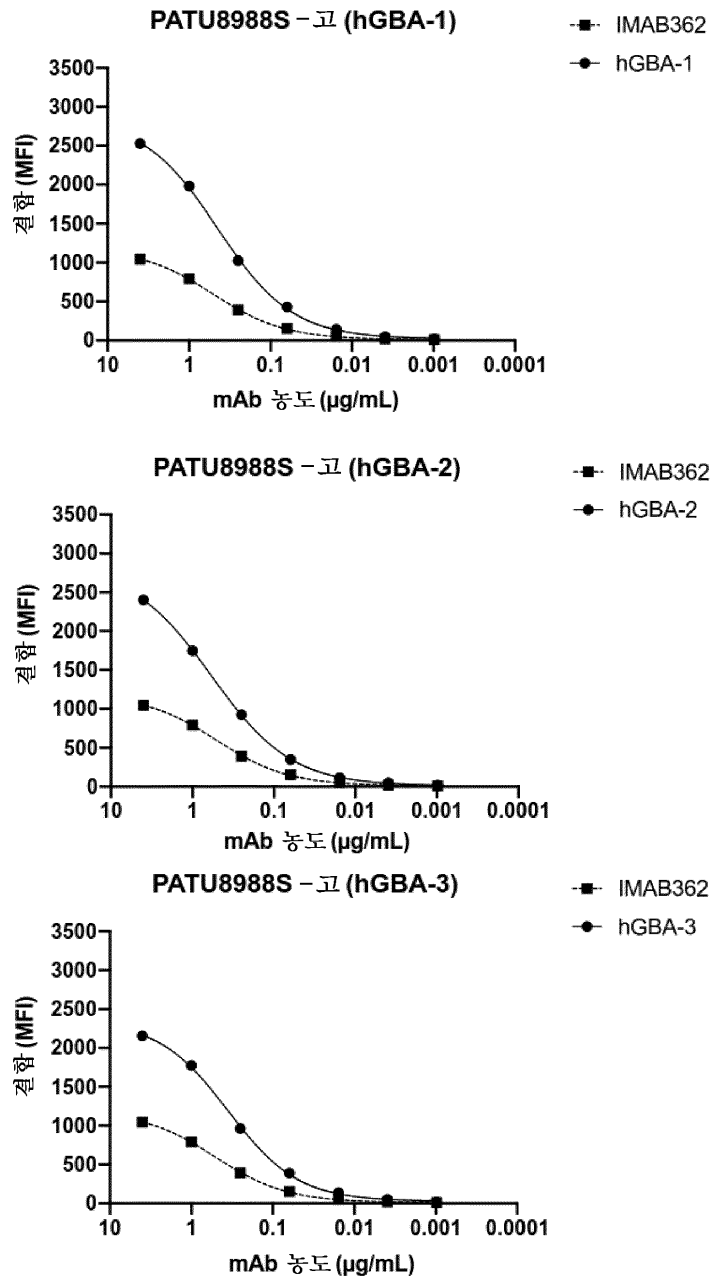


도면3b

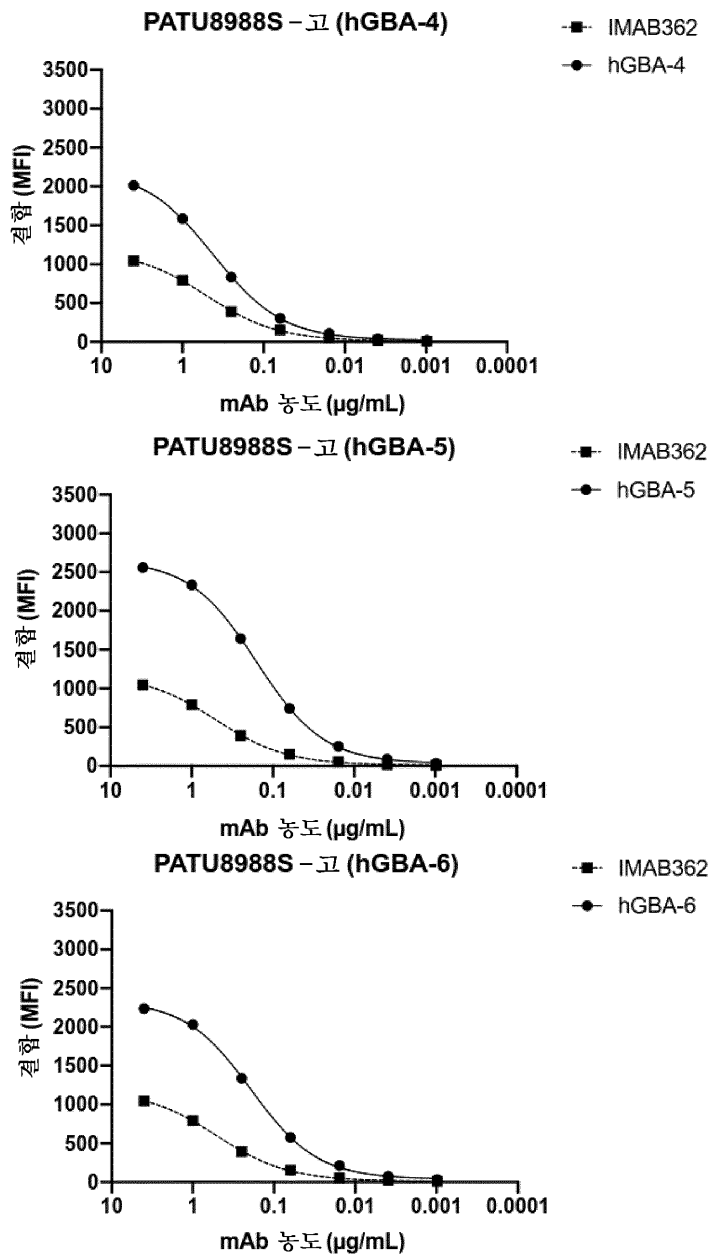
B



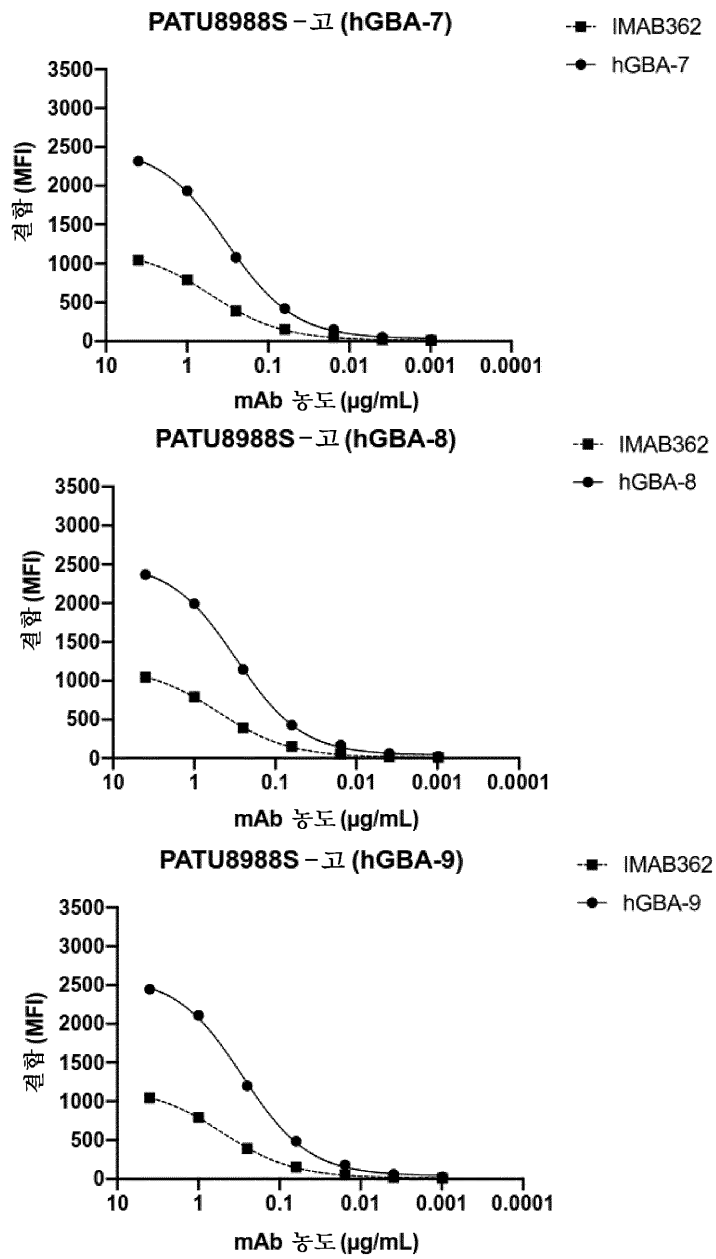
도면4a



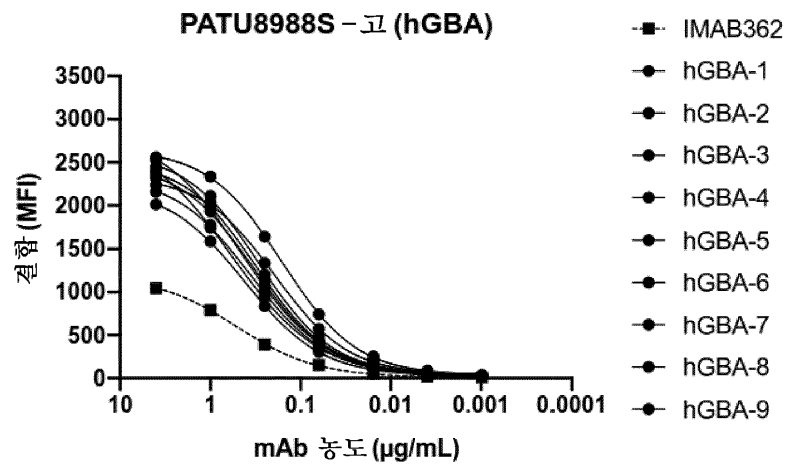
도면4b



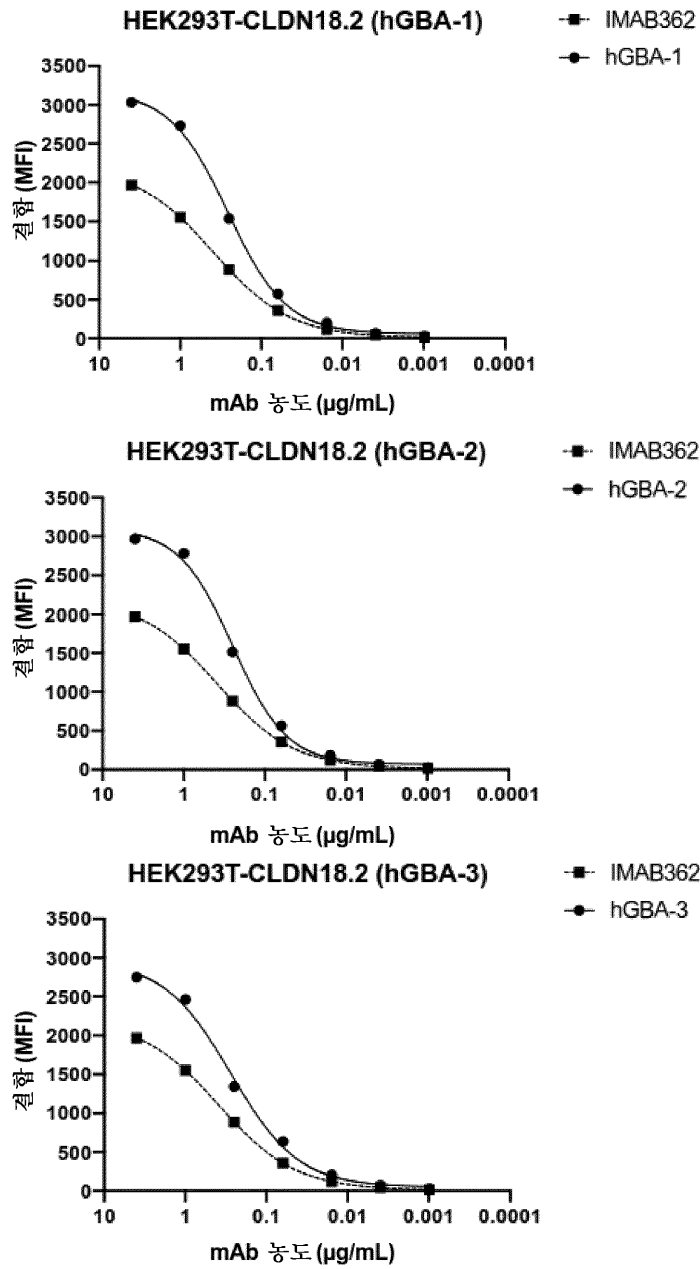
도면4c



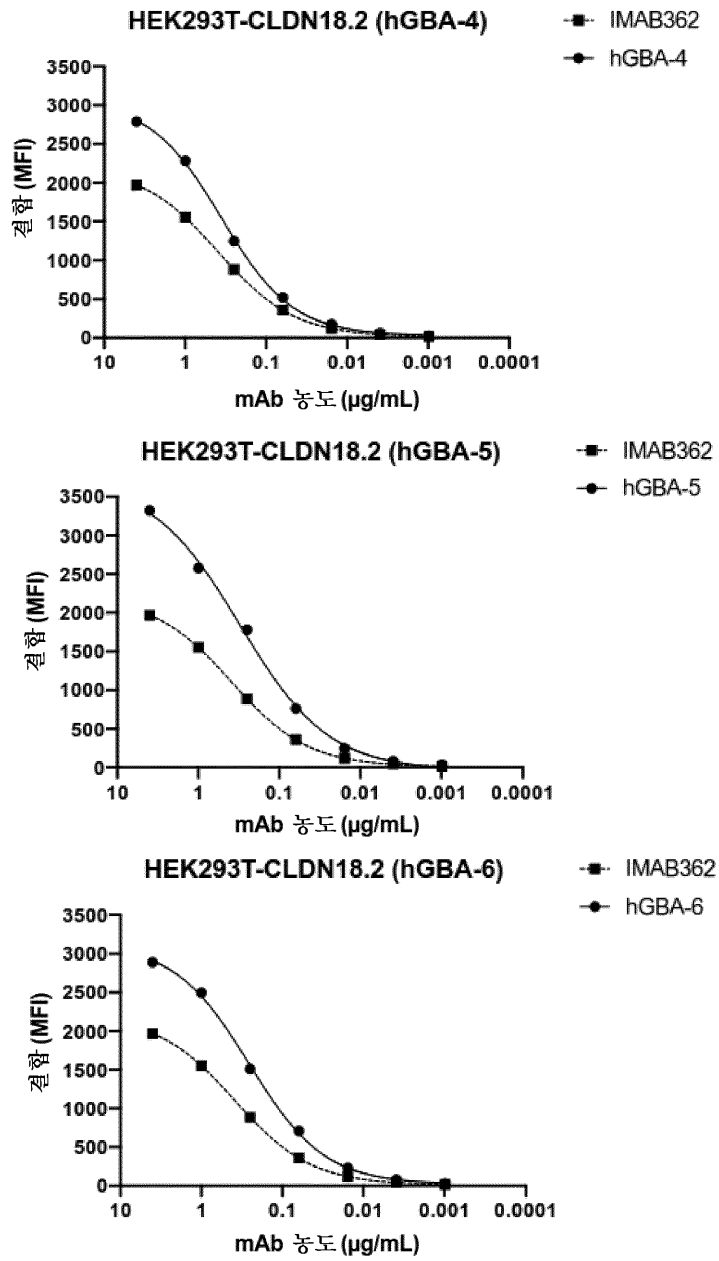
도면4d



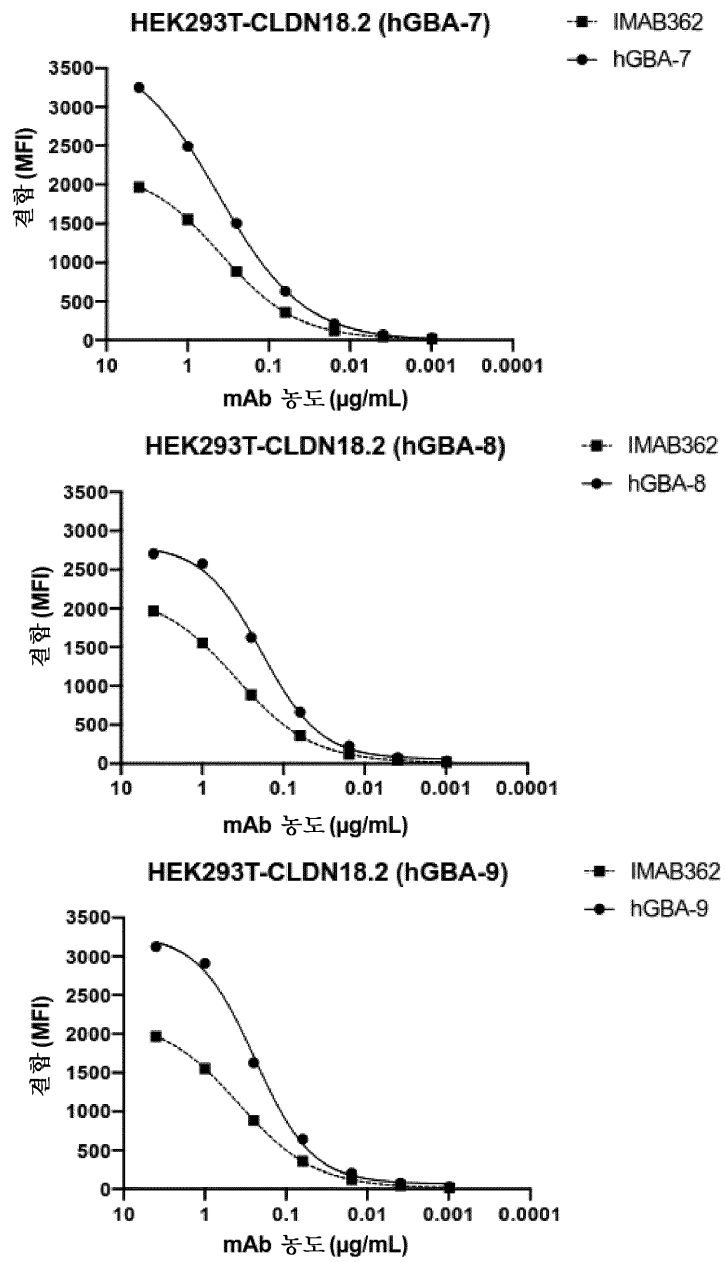
도면4e



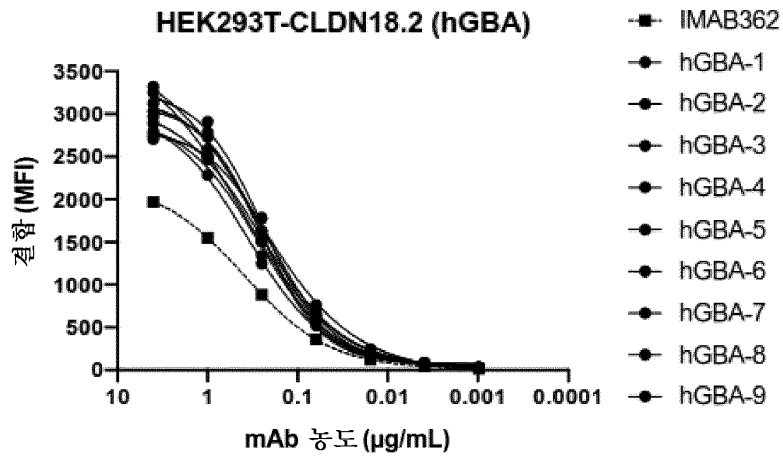
도면4f



도면4g



도면4h



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SOTIO a.s.

<120> Humanized CLDN18.2 antibodies

<130> S12415W0 / SOTCLD-1903W0

<150> EP 19 214 104.2

<151> 2019-12-06

<160> 144

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> T or S

<400> 1

Gly Tyr Xaa Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> N or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> S or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> A, E or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> A or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Y or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> N or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> A or S

<400> 2

Gly Xaa Ile Tyr Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Xaa

1 5 10

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> A or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> L, M, I or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> A or Y

<400> 3

Xaa Arg Xaa Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Xaa

1 5 10

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> L or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> T or A

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Ser Xaa Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Xaa

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 Consensus Sequence

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3 Consensus Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> N or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> L or F

<400> 6

Gln Xaa Asp Tyr Ser Tyr Pro Xaa Thr

1 5

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-1, hGBA-2, hGBA-3, hGBA-4, hGBA-5, hGBA-7, hGBA-8 HCDR1
Sequence

<400> 7

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-6, hGBA-9 HCDR1 Sequence

<400> 8

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 9

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-1 HCDR2 Sequence

<400> 9

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

1 5 10

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-2 HCDR2 Sequence

<400> 10

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Ala

1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 HCDR2 Sequence

<400> 11

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Ala Ser Asp Thr Asn Tyr Ala

1 5 10

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 HCDR2 Sequence

<400> 12

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

1 5 10

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-5 HCDR2 Sequence

<400> 13

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Ala Ala Tyr Thr Arg Tyr Ala

1 5 10

<210> 14

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-6 HCDR2 Sequence

<400> 14

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ala Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser

1 5 10

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> hGBA-7 HCDR2 Sequence

<400> 15

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Glu Ala Tyr Thr Arg Tyr Ser

1 5 10

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-8 HCDR1 Sequence

<400> 16

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Glu Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala

1 5 10

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-9 HCDR2 Sequence

<400> 17

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

1 5 10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-1, hGBA-5 HCDR3 Sequence

<400> 18

Ala Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-2 HCDR3 Sequence

<400> 19

Ala Arg Met Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 HCDR3 Sequence

<400> 20

Ala Arg Ile Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 HCDR3 Sequence

<400> 21

Thr Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Ala

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-6 HCDR3 Sequence

<400> 22

Thr Arg Gln Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-7, hGBA-8 HCDR3 Sequence

<400> 23

Thr Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-9 HCDR3 Sequence

<400> 24

Thr Arg Met Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-1, hGBA-3, hGBA-5, hGBA-6, hGBA-8 LCDR1 Sequence

<400> 25

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 LCDR1 Sequence

<400> 26

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 27

<211> 17

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-7 LCDR1 Sequence

<400> 27

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-9 LCDR1 Sequence

<400> 28

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-1, hGBA-3, hGBA-6, hGBA-7, hGBA-8 LCDR3 Sequence

<400> 29

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 LCDR3 Sequence

<400> 30

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-5, hGBA-9 LCDR3 Sequence

<400> 31

Gln Gln Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 32

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-1 VH Sequence

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-1, hGBA-2, hGBA-6 , hGBA-8 VL Sequence

<400> 33

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 34

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-2 VH Sequence

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Met Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 VH Sequence

<400> 35

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Ala Ser Asp Thr Asn Tyr Ala Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 36

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 VL Sequence

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 37

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 VH Sequence

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 VL Sequence

<400> 38

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 39

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-5 VH Sequence

<400> 39

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Ala Ala Tyr Thr Arg Tyr Ala Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-5 VL Sequence

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 41

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-6 VH Sequence

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gln Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 42

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-7 VH Sequence

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Glu Ala Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 43

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-7 VL Sequence

<400> 43

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

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

100 105 110
 Lys

<210> 44

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-8 VH Sequence

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Glu Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Pro Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 45

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-9 VH Sequence

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Ala Ala Tyr Thr Arg Tyr Ala Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Met Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 46
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGBA-9 VL Sequence
<400> 46
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 47

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IMAB362 HC full

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ser Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

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

 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 48

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IMAB362 Light Chain full

<400> 48

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

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

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 49

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-1 Heavy Chain Sequence

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180	185	190	
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
195	200	205	
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
210	215	220	
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
245	250	255	
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro			
260	265	270	
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
275	280	285	
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
290	295	300	
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
325	330	335	
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
340	345	350	
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
355	360	365	
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
370	375	380	
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
405	410	415	
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
420	425	430	

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

<210> 50
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGBA-1, hGBA-2, hGBA-6, hGBA-8 Light Chain Sequence
<400> 50

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 51

<211

> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-2 Heavy Chain Sequence

<400> 51

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

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

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

435 440 445

<210> 52

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 Heavy Chain Sequence

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ile Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

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

 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 53
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-3 Light Chain Sequence
 <400> 53
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 54

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 Heavy Chain Sequence

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

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

 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

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

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

<210> 55

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 Light Chain Sequence

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

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

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 <210> 56
 <211
 > 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-5 Heavy Chain Sequence
 <400> 56
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Ala Ala Tyr Thr Arg Tyr Ala Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

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

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

 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

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

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

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

<210> 57
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGBA-5 Light Chain Sequence
<400> 57

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

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

165

170

175

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

180

185

190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195

200

205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

220

<210> 58

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-6 Heavy Chain Sequence

<400> 58

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85

90

95

Thr Arg Gln Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

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

115

120

125

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

130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 59

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-7 Heavy Chain Sequence

<400> 59

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

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

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

 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

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

385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 60
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-7 Light Chain Sequence
 <400> 60
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser
 20 25 30

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

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 61

<211

> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-8 Heavy Chain Sequence

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Glu Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Pro Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Leu Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 435 440 445
 <210> 62
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-9 Heavy Chain Sequence
 <400> 62
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

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

 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

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

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

 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445
<210> 63
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGBA-9 Light Chain Sequence
<400> 63
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 64

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Constant heavy chain - CH1 + Fc domain

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

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

 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

 <210> 65
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Constant light chain region

<400> 65

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 66

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Constant heavy chain region CH1 and Fc region with reduced Fc
gamma R binding having the L234A/L235A mutations

<400> 66

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

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

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

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

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

65					70					75					80				
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys				
85					90					95									
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys				
100					105					110									
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro				
115					120					125									
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys				
130					135					140									
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp				
145					150					155					160				
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu				
165					170					175									
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu				
180					185					190									
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn				
195					200					205									
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly				
210					215					220									
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu				
225					230					235					240				
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr				
245					250					255									
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn				
260					265					270									
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe				
275					280					285									
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn				
290					295					300									
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr				
305					310					315					320				

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 67

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Constant heavy chain region CH1 and Fc region having the

L234A/L235A/P329G mutations in the constant heavy chain region

CH1 and Fc region with even further reduced Fc gamma R binding

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

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

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-terminal extracellular domain of CLDN18.2, independent of
 glycosylation

<

400> 68

Asp Gln Trp Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn

1 5 10

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-terminal extracellular domain of CLDN18.2, mainly
unglycosylated

<400> 69

Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln

1 5 10

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-terminal extracellular domain of CLDN18.2, unglycosylated

<400> 70

Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe

1 5 10

<210> 71

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> pan-CLDN18 peptide

<400> 71

Thr Asn Phe Trp Met Ser Thr Ala Asn Met Tyr Thr Gly

1 5 10

<210> 72

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide sequence disclosed by W02005/113587 against specific
epitopes on CLDN18.2

<400> 72

Ala Leu Met Ile Val Gly Ile Val Leu Gly Ala Ile Gly Leu Leu Val

1 5 10 15

<210> 73

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide sequence disclosed by W02005/113587 against specific epitopes on CLDN18.2

<400> 73

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

1 5 10 15

Ser Gly Ile Met Phe Ile Val Ser

20

<210> 74

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide including the first extracellular domain of CLDN18.2 with N- and C-terminal extensions

<400> 74

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ala Ala Gln Pro Ala Arg Arg Ala Arg Arg Thr

20 25 30

Lys Leu Gly Thr Glu Leu Gly Ser Thr Pro Val Trp Trp Asn Ser Ala

35 40 45

Asp Gly Arg Met Asp Gln Trp Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro

50 55 60

Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln Gly Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Pro Ala Met Leu Gln Ala Val Arg Ala Ala Ile Gln His Ser Gly

100 105 110

Gly Arg Ser Arg Arg Ala Arg Thr Lys Thr His Leu Arg Arg Gly Ser

115 120 125

Glu

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Overlapping peptides of CLDN18.2 within the first extracellular domain

<400> 75

Met Asp Gln Trp Ser Thr Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr

1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Overlapping peptides of CLDN18.2 within the first extracellular domain

<400> 76

Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln Gly Leu

1 5 10 15

<210> 77

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Overlapping peptides of CLDN18.2 within the first extracellular domain

<400> 77

Val Phe Asn Tyr Gln Gly Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser

1 5 10 15

<210> 78

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Overlapping peptides of CLDN18.2 within the first extracellular domain

<400> 78

Gln Gly Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser Ser Gly Phe Thr

1 5 10 15

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Overlapping peptides of CLDN18.2 within the first extracellular domain

<400> 79

Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser Ser Gly Phe Thr Glu Cys Arg Gly

1 5 10 15

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Epitope of antibody of W02013/167259 binding to C-terminal epitopes of CLDN18.2

<400> 80

Thr Glu Asp Glu Val Gln Ser Tyr Pro Ser Lys His Asp Tyr Val

1 5 10 15

<210> 81

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Epitope of antibody of W02013/167259 binding to C-terminal epitopes of CLDN18.2

<400> 81

Glu Val Gln Ser Tyr Pro Ser Lys His Asp Tyr Val

1 5 10

<210> 82
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Consensus including IMAB362 HC CDR1
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> T or S
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> G or N
 <400> 82

Gly Tyr Xaa Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Xaa

1 5 10

<210> 83
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Consensus including IMAB362 HC CDR2
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> N or I
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> S or G
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> A, E or D
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> A or S
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Y or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> N or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> A, N or S

<400> 83

Gly Xaa Ile Tyr Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Xaa

1 5 10

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Consensus including IMAB362 HC CDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> A or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> L, M, I, S or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> A or Y

<400> 84

Xaa Arg Xaa Trp Arg Gly Asn Ser Phe Asp Xaa

1 5 10

<210> 85

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-1, hGBA-3 HCDR1 Sequence

<400> 85

ggctatagct ttacatcata ttggattgga

30

<210> 86
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-1 HCDR2 Sequence
 <400> 86
 gggaacattt accctggggc atcgatacg cgatacgca 39
 <210> 87
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-1 HCDR3 Sequence
 <400> 87
 gcgagacttt ggcgggggaa tagcttcgac tac 33
 <210> 88
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-1 LCDR1 Sequence
 <400> 88
 aaaagctccc aaagcctatt gaactcggga aacaaaaaga attacttggc a 51
 <210> 89
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-1 LCDR2 Sequence
 <400> 89
 tgggcaagca cccgagagag c 21
 <210> 90
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-1 LCDR3 Sequence
 <400> 90

caaaacgact attcataccc attcaca 27

<210> 91

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-2 HCDR1 Sequence

<400> 91

ggatattcat ttacaagcta ctggatcgga 30

<210> 92

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-2 HCDR2 Sequence

<400> 92

ggaaatatat accccggaga cgcggacacg agatacgca 39

<210> 93

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-2 HCDR3 Sequence

<400> 93

gcgcggatgt ggcgcgga tagctttgac tac 33

<210> 94

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 HCDR2 Sequence

<400> 94

gggatcatct atccgggggc atccgatacc aactatgcg 39

<210> 95

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 HCDR3 Sequence

<400> 95

gctaggattt ggcgaggaaa tagctttgat tat 33

<210> 96

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 LCDR1 Sequence

<400> 96

aagagctcgc aaagtttgct gaactccggg aacaaaaaga attacctggc a 51

<210> 97

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 LCDR2 Sequence

<400> 97

tgggcatcaa cgcgaggaaag c 21

<210> 98

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 LCDR3 Sequence

<400> 98

caaaacgact actcctatcc gctgacc 27

<210> 99

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 HCDR1 Sequence

<400> 99

ggatactcat ttacatcata ctggatagga 30

<210> 100

<211> 39

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-4 HCDR2 Sequence
 <400> 100
 gggattatat accccggcga cgcttacact cgatattcg 39
 <210> 101
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-4 HCDR3 Sequence
 <400> 101
 acgaggctat ggagggggaa tagctttgat gcc 33
 <210> 102
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-4 LCDR1 Sequence
 <400> 102
 aagagctccc aaagcctatt gaactcgga aatcaaaaga attatctgac a 51
 <210> 103
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-4 LCDR2 Sequence
 <400> 103
 tgggcctcga caaggagag c 21
 <210> 104
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-4 LCDR3 Sequence
 <400> 104
 caaaatgact actcataccc gctgaca 27
 <210> 105

<211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-5 HCDR1 Sequence
 <400> 105
 ggatatagct ttacgagcta ctggatcgga 30

<210> 106
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-5 HCDR2 Sequence
 <400> 106
 gggataatat accccggagc ggcatacacg agatatgcg 39

<210> 107
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-5 HCDR3 Sequence
 <400> 107
 gcgagactat ggcgcgaggaa ctcatttgat tac 33

<210> 108
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-5 LCDR1 Sequence
 <400> 108
 aaatcatcgc aatcattgct aaattcgggg aaccaaaga attatttggc a 51

<210> 109
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-5 LCDR2 Sequence
 <400> 109

tgggcatcca cgagagaatc g	21
<210> 110	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> hGBA-5 LCDR3 Sequence	
<400> 110	
caacaagatt attcataccc atttaca	27
<210> 111	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> hGBA-6 HCDR1 Sequence	
<400> 111	
ggatatacat ttacatctta ctggatcgga	30
<210> 112	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> hGBA-6 HCDR2 Sequence	
<400> 112	
gggaacattt atcctggcgc gagctatacg cgctat	36
<210> 113	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> hGBA-6 HCDR3 Sequence	
<400> 113	
acccggaat ggaggggcaa tagctttgac tac	33
<210> 114	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> hGBA-7 HCDR1 Sequence	

<400> 114
ggatattcct ttacatcata ctggatcggc 30

<210> 115
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGBA-7 HCDR2 Sequence
<400> 115
gggaacatat atcccggaga agcctatacg agatactcg 39

<210> 116
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGBA-7 HCDR3 Sequence
<400> 116
acgcgactat ggaggggaaa tagctttgac tat 33

<210> 117
<211> 51
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGBA-7 LCDR1 Sequence
<400> 117
aagagctccc aatcagtcct gaactctggg aatcaaaaga attacctgac a 51

<210> 118
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGBA-7, h-GBA 9 LCDR2 Sequence
<400> 118
tgggcgagca cgaggagag c 21

<210> 119
<211> 27
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-7 LCDR3 Sequence

<400> 119

caaaatgatt attcataccc cttcaca

27

<210> 120

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-8 HCDR1 Sequence

<400> 120

ggatactcct ttacatcata ttggatcgga

30

<210> 121

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-8 HCDR2 Sequence

<400> 121

ggaaacatat atccgagcga atcatatacg aactacgcg

39

<210> 122

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-8 HCDR3 Sequence

<400> 122

acgaggctat ggagggggaa tagcttcgac tat

33

<210> 123

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-9 HCDR1 Sequence

<400> 123

ggatatacat tcacgagcta ctggatagga

30

<210> 124

<211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-9 HCDR2 Sequence
 <400> 124
 ggaatcatat atccttccgc ggcatatacg cgatatgcg 39
 <210> 125
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-9 HCDR3 Sequence
 <400> 125
 acgcggatgt ggaggggaaa tagctttgat tac 33
 <210> 126
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-9 LCDR1 Sequence
 <400> 126
 aagagctcgc aatcggtcct gaatagcggg aacaaaaaga attatctggc c 51
 <210> 127
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-9 LCDR3 Sequence
 <400> 127
 caacaagact actcataccc atttaca 27
 <210> 128
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hGBA-1 VH Sequence
 <400> 128
 gaagtccaac tgggtccaatc cggcgcggag gttaagaagc cggagaatc gctgaagatc 60

tcattgcaaag ggagcggcta tagctttaca tcatattgga ttggatgggt caggcaaatg 120
ccggggaagg ggctggaatg gatggggaac atttacctg gggcatcgga tacgcgatac 180

gcacctagct ttcaaggga agtcacaatt tcggcggaca agagcatctc aacggcatac 240
ctgcaatggt cgagcttgaa ggcatctgat actgcaatgt actactgcgc gagactttgg 300
cgggggaata gcttcgacta ctgggggcag ggtaccctgg ttacggtctc gagc 354

<210> 129
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGBA-1, h-GBA 2, h-GBA 6, h-GBA 8 VL Sequence
<400> 129

gacattgtga tgacgcaaag ccccgattcg ctggctgtat cgctaggga ggcgctacg 60
atcaattgca aaagctccca aagcctattg aactcggga accaaaagaa ttacttggca 120

tggtatcaac aaaaaccggg gcaaccgccg aagctgtga tctattgggc aagcaccga 180
gagagcgggtg tcccgaccg atttagcggg agcggatcgg gcaccgactt cagctgaca 240
ataagctcat tgcaagccga ggatgtggcg gtctattatt gccaaaacga ctattcatac 300
ccattcacat tcgggcaagg taccaaggtc gagatcaag 339

<210> 130
<211> 354
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> hGBA-2 VH Sequence
<400> 130

gaagtccaac tggccaatc tggagcggaa gtcaagaagc ctggggagag cctgaaaatt 60
tcattgcaagg ggagcggata ttcatattaca agctactgga tcggatgggt ccggcaaatg 120

ccggggaagg gcttggaatg gatgggaaat atatacccg gagacgcgga cagagatac 180
gcaccgagct ttcaaggga ggtcaccatt agcgtgata aatcgatttc aaccgcatac 240
ctgcaatggt catcgctgaa ggcctccgac acccgatgt actattgcgc gcggatgtgg 300
cgcggcaata gctttgacta ctgggggcag ggtaccctcg tcacggtctc gagc 354

<210> 131
<211> 354
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 VH Sequence

<400> 131

gaggtccaac tggctccaaag cggcgcggag gtcaagaagc cgggagaatc cctgaagatt 60

agctgcaaag gctccggcta tagctttaca tcattattgga tcggatgggt cagacaaatg 120

ccgggaaagg gacttgaatg gatggggatc atctatccgg gggcatccga taccaactat 180

gcgccgagct tccaaggga ggtcacgata tccgcggata aatcgattag caccgcatat 240

ctgcaatgga gctcgtgaa ggcacccgac accgcgatgt actactgcgc taggatttgg 300

cgaggaaata gctttgatta ttgggggcag ggtacccttg tcacggtctc gagg 354

<210> 132

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-3 VL Sequence

<400> 132

gacattgtca tgacgcaaag ccccgactcg ctggccgtct cactggggga gcgggcgaca 60

atcaactgca agagctcgca aagtttctg aactccggga accaaaagaa ttacctggca 120

tggtatcaac aaaagccggg gcaacccccg aagctgctga tatattgggc atcaacgcgg 180

gaaagcggag tcccggatag atttagcgga tctggatcgg ggaccgactt cacgctgacg 240

atatctagcc ttcaagccga ggatgtggct gtatattatt gccaaaacga ctactcctat 300

ccgctgacct tcgggcaagg taccaaggtc gagatcaag 339

<210> 133

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 VH Sequence

<400> 133

gaagtccaac tagtccaaag cggagccgaa gtcaagaaac cgggggagag ccttaagatc 60

tcattgcaagg ggagcggata ctcatattaca tcatactgga taggatgggt cagacaaatg 120

cccggcaagg ggctggaatg gatggggatt atataccccg gcgacgctta cactcgatat 180

tcgcatcat tccaaggga ggtcacgata tcggccgata aatcgatata caggcatac 240

ctgcaatgga gctcactgaa agcatctgat acggcaatgt attattgcac gaggctatgg 300

agggggaata gctttgatgc ctgggggcag ggtaccctgg tcacggtctc gagc 354

<210> 134

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-4 VL Sequence

<400> 134

gacatagtta tgacacaatc gccgtagc ctcgcgtca gccttgaga gcgggcgacg 60

atcaactgca agagctccca aagcctattg aactcgggaa atcaaaagaa ttatctgaca 120

tggtatcaac aaaagccggg gcaaccaccg aaactgctga tctattgggc ctcgacaagg 180

gagagcggag tcccggaccg cttctctgga tcgggaagcg ggactgactt cacgctgacc 240

ataagctcgc tgcaagccga ggacgtcgcc gtctattatt gccaaaatga ctactcatac 300

ccgctgacat ttggccaagg taccaaggtc gagatcaag 339

<210> 135

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-5 VH Sequence

<400> 135

gaggtgcaac tggtacaatc cggggcggaa gtgaagaagc cgggggaatc gctgaagata 60

agctgcaaag gctctggata tagctttacg agctactgga tcggatgggt caggcaaatg 120

ccggggaagg gactggaatg gatggggata atataccccg gagcggcata cacgagatat 180

gcgccgagct tccaagggca agtgacaata agcgcggaca aatcgattag cacggcatat 240

ctgcaatggt cctcgtgaa ggcgagcgt accgcaatgt actattgcgc gagactatgg 300

cgcgggaact catttgatta ctgggggcag ggtaccctag tgacggtctc gagc 354

<210> 136

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-5 VL Sequence

<400> 136

gacattgtca tgacgcaaag cccgtagc ctggctgtat cgctggggga gagagcgacg 60

atcaactgca aatcatcgca atcattgcta aattcgggga accaaaagaa ttatttgga	120
tggtatcaac aaaagccggg gcaaccgccg aaactgctga ttactgggc atccacgaga	180
gaatcgggag tcccggaccg atttagcgga tctgggagcg ggaccgattt cacgctgacc	240
attagctcgc tgcaagcgga ggatgtggcg gtctattact gccaacaaga ttattcatac	300
ccatttacet ttgggcaagg taccaaggtc gagatcaag	339
<210> 137	
<211> 354	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> hGBA-6 VH Sequence	
<400> 137	
gaagtacaat tggttcaatc gggggccgaa gtcaagaagc cgggggaatc gctgaagata	60
tcctgcaagg ggagcggata tacatttaca tcttactgga tcggatgggt cagacaaatg	120
cccggaaagg ggttgaatg gatggggaac atttatcctg gcgcgagcta tacgcgctat	180
agcccagact tccaaggga ggtcacgatt agcgcgaca agagcatttc gacggcatac	240
ctgcaatgga gctcgtgaa agcatcggat acggcaatgt attactgcac ccggcaatgg	300
aggggcaata gctttgacta ctgggggcag ggtaccctag tcacggtctc gagg	354
<210> 138	
<211> 354	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> hGBA-7 VH Sequence	
<400> 138	
gaagttcaat tggtccaatc tggagccgaa gtcaagaagc ccggagaatc gctgaagatt	60
agctgcaagg ggagcggata ttcttttaca tcatactgga tcggttgggt cagacaaatg	120
cccggaaagg gactggaatg gatggggaac atatatcccg gagaagccta tacgagatac	180
tcgccatcat ttcaaggaca ggtcaccata agcgcgaca agagcataag caccgcatac	240
ctgcaatgga gctcgtgaa ggcatcggac accgcatgt attactgcac gcgactatgg	300
aggggaaata gctttgacta ttgggggcag ggtaccttag tcacggtctc gagg	354
<210> 139	
<211> 339	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-7 VL Sequence

<400> 139

gatatagtaa tgactcaatc acccgatagc ttggctgtga gcctgggaga aagagctaca 60

atcaactgca agagctccca atcagtcctg aactctggga atcaaaagaa ttacctgaca 120

tggtatcaac aaaagcccg acaaccgccg aagctgtga tctactgggc gagcacgagg 180

gagagcggag tcccggatcg attttctggc tccgggagcg gaaccgactt cacactgact 240

attagctcgc tgcaagcgga ggacgtcgcc gtctactatt gccaaaatga ttattcatac 300

cccttcacat ttgggcaagg taccaaggtc gagatcaag 339

<210> 140

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-8 VH Sequence

<400> 140

gaggtgcaac tagtgcaatc gggggccgaa gtgaagaaac ctggggaatc gctgaagata 60

tcatgcaagg ggagcggata ctcttttaca tcatattgga tcggatgggt caggcaaatg 120

ccggggaagg ggctggaatg gatgggaaac atatatccga gcgaatcata tacgaactac 180

gcgccgagct ttcaaggaca agtcacgata tccgcggata aatcgatata gaccgcatac 240

ctgcaatgga gctcgtgaa ggcttccgac actgcgatgt attactgcac gaggctatgg 300

agggggaata gcttcgacta ttgggggcag ggtaccctgg tgacggtctc gagc 354

<210> 141

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-9 VH Sequence

<400> 141

gaagtccaat tagtccaatc gggggccgag gtcaagaagc cgggggaatc gctcaagata 60

agctgcaagg gatcgggata tacattcacg agctactgga taggatgggt caggcaaatg 120

ccggggaagg ggctggaatg gatgggaatc atatatcctt ccgcggcata tacgcgatat 180

gcgccatcat ttcaaggaca ggtcacgata agcgcggaca agagcattag caccgcatac 240

ctgcaatggt cgagccttaa ggcacggac accgcgatgt actactgcac gcggatgtgg 300

aggggaaata gctttgatta ctgggggcag ggtaccctag tcacgtctc gagc 354

<210> 142

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hGBA-9 VL Sequence

<400> 142

gacatcgtca tgacgcaaag cccggactcg ctggcggtct cgctggggga gcgggccaca 60

ataaattgca agagctcgca atcggctcctg aatagcggga accaaaagaa ttatctggcc 120

tggtatcaac aaaagccggg gcaaccaccg aagctgctaa tctattgggc gagcacgagg 180

gagagcggag tccccgatcg atttagcgga tcgggaagcg ggaccgattt cacgctgacg 240

atttcgagcc tacaagccga ggatgtggcg gtctattact gccacaaga ctactcatac 300

ccatttacat ttggacaagg taccaaggtc gagatcaag 339

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RLPXTGG tag

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X is any of the 20 natural amino acids

<400> 143

Arg Leu Pro Xaa Thr Gly Gly

1 5

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> GGGGSLPXTGG tag

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X is any of the 20 natural amino acids

<400> 144

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Pro Xaa Thr Gly Gly

1

5

10