

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2021-0028204
(43) 공개일자 2021년03월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7001964
- (22) 출원일자(국제) 2019년07월02일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년01월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/040296
- (87) 국제공개번호 WO 2020/010079
 국제공개일자 2020년01월09일
- (30) 우선권주장
 62/693,216 2018년07월02일 미국(US)
 62/800,259 2019년02월01일 미국(US)

- (71) 출원인
암젠 인크
 미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원
 암젠 센터 드라이브
젠코어 인코포레이티드
 미국 91016 캘리포니아주 몬로비아 웨스트 레몬
 애비뉴 111
- (72) 발명자
놀런-스티보 올리비에
 미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
 메일스탑 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨
 /오 암젠 인크
리 쿵
 미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
 메일스탑 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨
 /오 암젠 인크
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 79 항

(54) 발명의 명칭 **항-STEAP1 항원 결합 단백질****(57) 요약**

본 발명은 STEAP1에 결합하는 신규의 항원 결합 단백질 및 사용 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/5158 (2013.01)
A61K 2039/6056 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/32 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)

(72) 발명자

무라프스키 크리스토퍼 엠.

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일스탑 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/
오 암젠 인크

알바 벤자민 엠.

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일스탑 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/
오 암젠 인크

아그라말 니라즈 자그디쉬

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일스탑 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/
오 암젠 인크

그라함 케빈

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일스탑 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/
오 암젠 인크

스티븐스 제니트 리엔

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일스탑 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/
오 암젠 인크

무어 그레고리

미국, 캘리포니아 91016, 몬로비아, 111 웨스트 레
몬 애비뉴, 씨/오 젠코어 인코포레이티드

명세서

청구범위

청구항 1

항원 결합 단백질로서, 서열 번호 2의 STEAP1에 결합하고,

(a) i) vhCDR1 서열 번호 14, vhCDR2 서열 번호 15 또는 vhCDR2 서열 번호 21, 및 vhCDR3 서열 번호 16, 또는 ii) vhCDR1 서열 번호 33, vhCDR2 서열 번호 34 및 vhCDR3 서열 번호 35로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는

(b) i) vLCDR1 서열 번호 11, vLCDR2 서열 번호 12 및 vLCDR3 서열 번호 13, 또는 ii) vLCDR1 서열 번호 30, vLCDR2 서열 번호 31 및 vLCDR3 서열 번호 32로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR; 또는

(c) 서열 번호 183 또는 서열 번호 186과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 또는

(d) 서열 번호 182, 서열 번호 184 또는 서열 번호 185와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, CDR 서열

a) 서열 번호 14를 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 15 또는 서열 번호 21을 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 16을 포함하는 vhCDR3; 또는

b) 서열 번호 33을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 34를 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 35를 포함하는 vhCDR3을 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

a) 서열 번호 11을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 12를 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 13를 포함하는 vLCDR3; 또는

b) 서열 번호 30을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 31을 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 32를 포함하는 vLCDR3으로부터 선택된 CDR 서열을 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

서열 번호 14를 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 15 또는 서열 번호 21을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 16을 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 11을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 12를 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 13을 포함하는 vLCDR3을 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 33을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 34를 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 35를 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 30을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 31을 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 32를 포함하는 vLCDR3을 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 182, 서열 번호 184 또는 서열 번호 185를 포함하는 가변 중 도메인을 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 183 또는 서열 번호 186을 포함하는 가변 경 도메인을 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 182 또는 서열 번호 184를 포함하는 가변 중 도메인, 및 서열 번호 183을 포함하는 가변 경 도메인을 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 185를 포함하는 가변 중 도메인, 및 서열 번호 186을 포함하는 가변 경 도메인을 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 10

항원 결합 단백질로서, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 기준 항원 결합 단백질의 STEAP1에 대한 결합을 교차 차단하거나, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 기준 항원 결합 단백질에 의해 STEAP1에 대한 결합으로부터 교차 차단된, 항원 결합 단백질.

청구항 11

제10항에 있어서, 교차 차단은 표면 플라즈몬 공명 또는 ELISA에 의해 검출되는, 항원 결합 단백질.

청구항 12

제10항에 있어서, STEAP1의 세포의 루프 2에 결합하지 않는, 항원 결합 단백질.

청구항 13

제10항에 있어서, 10,000 초과의 STEAP1의 표면 밀도로 세포의 T 세포 의존적 사멸을 우선적으로 매개하는, 항원 결합 단백질.

청구항 14

항원 결합 단백질로서, 92-118번 아미노산 및 279-290번 아미노산 내에 STEAP1의 영역에 결합하는, 항원 결합 단백질.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 단백질은 항체인, 항원 결합 단백질.

청구항 16

제15항에 있어서, 단일클론 항체, 키메라 항체 또는 인간화된 항체인, 항원 결합 단백질.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 단백질은 항원 결합 항체 단편인, 항원 결합 단백질.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 사슬 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디 또는 도메인 항체를 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 19

약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질 및 생리학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 서열 번호 189에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 190에 기재된 아미노산

서열을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 191에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 192에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 193에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 194에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vLCDR3을 포함하는 항-PD-1 항원 결합 단백질을 추가로 포함하는, 억제학적 조성물.

청구항 21

암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 항-PD-1 항원 결합 단백질을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 23

치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질의 용도.

청구항 24

제23항에 있어서, 약제는 유효량의 항-PD-1 항원 결합 단백질과 연관되어 유효량의 항-STEAP1 항원 결합 단백질을 투여하기 위한, 용도.

청구항 25

치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 데 있어서의 용도를 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질.

청구항 26

제25항에 있어서, 항원 결합 단백질은 항-PD1 항원 결합 단백질과 투여되는, 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 27

제22항, 제24항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질은 서열 번호 189에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 190에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 191에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 192에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 193에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 194에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vLCDR3을 포함하는, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 28

제27항에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질은 서열 번호 195의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 196의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 29

제28항에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질은 서열 번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 196의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항원 결합 단백질은 항원 결합 항체 단편인, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 31

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항원 결합 단백질은 항체인, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 32

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항원 결합 단백질은 단일클론 항체, 키메라 항체 또는 인간화된 항체인, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 33

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질은 서열 번호 197의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 198의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 34

제21항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 전립선암인, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 35

제21항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유잉 육종인, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 36

폴리뉴클레오타이드로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질의 경쇄 가변 도메인 및/또는 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 37

제36항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 38

조성물로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질의 경쇄 가변 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질의 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 39

항원 결합 단백질을 제조하는 방법으로서, 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인의 발현을 허용하는 조건 하에 숙주 세포를 제36항의 폴리뉴클레오타이드 또는 제38항의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

이중특이적 항원 결합 단백질로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질을 포함하는, 이중특이적 항원 결합 단백질.

청구항 41

제40항에 있어서, STEAP1 및 CD3에 결합하는, 이중특이적 항원 결합 단백질.

청구항 42

제41항에 있어서, 서열 번호 170-172 및 174-176의 CDR 서열을 포함하는 CD3 결합 도메인을 포함하는, 이중특이적 항원 결합 단백질.

청구항 43

이중이합체성 항체로서,

a) 제1 단량체로서,

1) 제1 가변 중 도메인;

2) 제1 CH1 도메인 및 제1 Fc 도메인을 포함하는 제1 불변 중쇄;

3) 인간 CD3에 결합하고 scFv 가변 경 도메인, scFv 링커 및 scFv 가변 중 도메인을 포함하는 scFv이되; 상기 scFv는 도메인 링커(들)를 사용하여 상기 CH1 도메인의 C 말단과 상기 제1 Fc 도메인의 N 말단 사이에 공유 부착된 scFv를 포함하는, 제1 중쇄를 포함하는 제1 단량체;

b) 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제2 중쇄 및 제2 Fc 도메인을 포함하는 제2 불변 중쇄를 포함하는 제2 단량체; 및

c) 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 공통 경쇄를 포함하고;

상기 제1 가변 중 도메인 및 상기 가변 경 도메인은 인간 STEAP1에 결합하고, 상기 제2 가변 중 도메인 및 상기 가변 경 도메인은 인간 STEAP1에 결합하고,

(i) 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 (a) vhCDR1 서열 번호 14, (b) vhCDR2 서열 번호 15 또는 서열 번호 21, 및 (3) vhCDR3 서열 번호 16으로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하고, 가변 경 도메인은 v1CDR1 서열 번호 11, v1CDR2 서열 번호 12 및 v1CDR3 서열 번호 13으로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하거나;

(ii) 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 vhCDR1 서열 번호 33, vhCDR2 서열 번호 34 및 vhCDR3 서열 번호 35로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하고, 가변 경 도메인은 v1CDR1 서열 번호 30, v1CDR2 서열 번호 31 및 v1CDR3 서열 번호 32로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하거나;

(iii) 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 182 또는 184와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 183과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나;

(iv) 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 185와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 186과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 44

제43항에 있어서, 제1 단량체는 아미노산 치환 E233P, L235V, G236A, S267K, R292C, N297G, V302C, E357Q 및 S364K를 포함하고; 제2 단량체는 아미노산 치환 N208D, E233P, L235V, G236A, S267K, R292C, Q295E, N297G, V302C, L368D, K370S, N384D, Q418E 및 N421D를 포함하고; 단량체 둘 다는 234번 위치에서의 결실을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 scFv는

(i) vhCDR1 서열 번호 170, vhCDR2 서열 번호 171 및 vhCDR3 서열 번호 172로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 가변 중 도메인, 및 v1CDR1 서열 번호 174, v1CDR2 서열 번호 175 및 v1CDR3 서열 번호 176로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 가변 경 도메인; 또는

(ii) 서열 번호 169와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 가변 중 도메인 및 서열 번호 173과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 가변 경 도메인을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 46

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 scFv는 서열 번호 170을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 171을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 172를 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 174를 포함하는 v1CDR1, 서열 번호 175를 포함하는 v1CDR2 및 서열 번호 176을 포함하는 v1CDR3을 포함하는 CDR을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 47

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 scFv는 서열 번호 169 및 서열 번호 173의 가변 중 영역 및 가변 경 영역을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 48

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 scFv는 하전된 scFv 링커를 갖는, 이중이합체성 항체.

청구항 49

제48항에 있어서, 하전된 scFv 링커는 3개 내지 8개의 양전하를 갖고, 서열 번호 143 내지 153으로 이루어진 군 으로부터 선택되는, 이중이합체성 항체.

청구항 50

제48항에 있어서, scFv 링커는 서열 번호 152를 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 51

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 scFv는 서열 번호 44의 서열을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 52

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 14를 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 15 또는 서열 번호 21을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 16을 포함하는 vhCDR3의 CDR 서열을 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 11을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 12를 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 13을 포함하는 vLCDR3의 CDR 서열을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 53

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 33을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 34를 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 35를 포함하는 vhCDR3의 CDR 서열을 포함하고, 가 변 경 도메인은 서열 번호 30을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 31을 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 32를 포함하는 vLCDR3의 CDR 서열을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 54

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 182 또는 서열 번호 184를 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 183을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 55

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 185를 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 186을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 56

제52항 또는 제53항에 있어서, 아미노산 치환 N67Q 및/또는 292번, 297번 또는 302번 위치 중 하나 이상에서의 치환을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 57

제43항에 있어서,

- a) 제1 단량체는 서열 번호 19 또는 서열 번호 20의 서열을 포함하고, 제2 단량체는 서열 번호 18 또는 199의 서열을 포함하고, 공통 경쇄는 서열 번호 17의 서열을 포함하거나;
- b) 제1 단량체는 서열 번호 38의 서열을 포함하고, 제2 단량체는 서열 번호 37의 서열을 포함하고, 공통 경쇄는 서열 번호 36의 서열을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 58

제43항에 있어서,

- a) 제1 단량체는 서열 번호 202의 서열을 포함하고, 제2 단량체는 서열 번호 201의 서열을 포함하고, 공통 경쇄는 서열 번호 200의 서열을 포함하거나;
- b) 제1 단량체는 서열 번호 207의 서열을 포함하고, 제2 단량체는 서열 번호 203의 서열을 포함하고, 공통 경쇄는 서열 번호 200의 서열을 포함하거나;
- c) 제1 단량체는 서열 번호 206의 서열을 포함하고, 제2 단량체는 서열 번호 205의 서열을 포함하고, 공통 경쇄는 서열 번호 204의 서열을 포함하는, 이중이합체성 항체.

청구항 59

핵산 조성물로서,

- a) 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 제1 단량체를 암호화하는 제1 핵산;
- b) 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 제2 단량체를 암호화하는 제2 핵산; 및
- c) 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 공통 경쇄를 암호화하는 제3 핵산을 포함하는, 핵산 조성물.

청구항 60

핵산 조성물로서,

- a) 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 제1 단량체를 암호화하는 제1 핵산을 포함하는 제1 발현 벡터;
- b) 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 제2 단량체를 암호화하는 제2 핵산을 포함하는 제2 발현 벡터; 및
- c) 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 공통 경쇄를 암호화하는 제3 핵산을 포함하는 제3 발현 벡터를 포함하는, 핵산 조성물.

청구항 61

제59항 또는 제60항의 핵산 조성물을 포함하는 숙주 세포.

청구항 62

제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 이중이합체성 항체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 63

치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 이중이합체성 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 64

치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 이중이합체성 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서, 항-PD-1 항원 결합 단백질을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 66

치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 이중이합체성 항체의 용도.

청구항 67

제66항에 있어서, 약제는 유효량의 항-PD-1 항원 결합 단백질과 연관되어 유효량의 이중이합체성 항체를 투여하기 위한 것인, 용도.

청구항 68

치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 데 있어서의 용도를 위한, 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 이중이합체성 항체.

청구항 69

제68항에 있어서, 이중이합체성 항체는 항-PD1 항원 결합 단백질과 투여되는, 용도를 위한 이중이합체성 항체.

청구항 70

제65항, 제67항 및 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질은 서열 번호 189에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 190에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 191에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 192에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 v1CDR1, 서열 번호 193에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 194에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 v1CDR3을 포함하는, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 71

제70항에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질은 서열 번호 195의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 196의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 72

제71항에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질은 서열 번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 196의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 방법, 용도 또는 용도를 위한 항원 결합 단백질.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항원 결합 단백질은 항원 결합 항체 단편인, 방법, 용도 또는 용도를 위한 이중이합체성 항체.

청구항 74

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항원 결합 단백질은 항체인, 방법, 용도 또는 용도를 위한 이중이합체성 항체.

청구항 75

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항원 결합 단백질은 단일클론 항체, 키메라 항체 또는 인간화된 항체인, 방법, 용도 또는 용도를 위한 이중이합체성 항체.

청구항 76

제70항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질은 서열 번호 197의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 198의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법, 용도 또는 용도를 위한 이중이합체성 항체.

청구항 77

제70항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD1 항원 결합 단백질은 서열 번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 209의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법, 용도 또는 용도를 위한 이중이합체성 항체.

청구항 78

제64항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 전립선암인, 방법, 용도 또는 용도를 위한 이중이합체성 항체.

청구항 79

제64항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방 육종인, 방법, 용도 또는 용도를 위한 이중이합체성 항체.

발명의 설명**기술 분야****기술분야**

본 발명은 6개의 전립선 막관통 상피 항원 1(STEAP1)에 결합하는 신규의 항원 결합 단백질 및 이의 용도를 제공한다.

관련 출원의 상호 참조

본 출원은 2018년 7월 2일에 출원된 미국 가출원 제62/693,216호 및 2019년 2월 1일에 출원된 미국 가출원 제62/800,259호의 우선권의 이익을 주장하고, 이들의 개시내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

서열 목록

본 출원은 본 발명의 별개의 일부로서 그 전체가 참고로 포함된 컴퓨터 판독 가능한 형태의 서열 목록(파일명: 52601_Seqlisting.txt; 크기: 298,914 바이트; 작성일: 2019년 6월 27일)을 함유한다.

배경 기술

전립선암은 미국에서 남성들 중에서 가장 흔한 암 중 하나로 있다. [U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2014 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2017]. 전립선암의 생존율은 다른 암 유형과 비교하여 비교적 높지만, 현재의 치료 옵션은 위험 및 원치 않는 부작용을 수반한다. 예를 들어, 수술은 신경 손상 및 발기부전의 위험을 수반하며, 방사선 치료는 방광암 또는 위장암 발생 위험을 증가시킬 수 있다. 전통적인 화학요법은 치료 동안 환자의 삶의 질을 제한하는 다수의 부작용과 연관된다.

항체 기반 치료제는 암 및 자가면역/염증성 장애를 포함하는 다양한 질환을 치료하는 데 성공적이었다. 전립선암은 적어도 부분적으로 전립선암 특이적 항원의 존재로 인해 항체 기반 치료를 특히 잘 받아들이는 것으로 생각된다. 발암 및 잠재적인 바이오마커의 기초하는 생리학적 기전을 설명하는 데 있어서의 최근의 진척에도 불구하고, 전립선암을 포함하는 암에 대한 대안적인 항체 기반 치료 옵션의 필요성이 존재한다.

발명의 내용**해결하려는 과제****과제의 해결 수단**

본 발명은 항원 결합 단백질로서, 서열 번호 2의 STEAP1에 결합하고, (a) i) vhCDR1 서열 번호 14, vhCDR2 서열 번호 15 또는 vhCDR2 서열 번호 21 및 vhCDR3 서열 번호 16, 또는 ii) vhCDR1 서열 번호 33, vhCDR2 서열 번호 34 및 vhCDR3 서열 번호 35로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 또는 (b) i) vlCDR1 서열 번호 11, vlCDR2 서열 번호 12 및 vlCDR3 서열 번호 13; 또는 ii) vlCDR1 서열 번호 30, vlCDR2 서열 번호 31 및 vlCDR3 서열 번호 32로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR; 또는 (c) 서열 번호 183 또는 서열 번호 186과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 또는 (d) 서열 번호 182, 서열 번호 184 또는 서열 번호 185와 적어도

90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항원 결합 단백질을 제공한다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 14를 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 15 또는 서열 번호 21을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 16을 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 11을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 12를 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 13을 포함하는 vLCDR3을 포함한다. 대안적으로, 항원 결합 단백질은 서열 번호 33을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 34를 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 35를 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 30을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 31을 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 32를 포함하는 vLCDR3을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 182 또는 서열 번호 184를 포함하는 가변 중 도메인 및 서열 번호 183을 포함하는 가변 경 도메인을 포함하고; 예를 들어 항원 결합 단백질은 서열 번호 182를 포함하는 가변 중 도메인 및 서열 번호 183을 포함하는 가변 경 도메인, 또는 서열 번호 184를 포함하는 가변 중 도메인 및 서열 번호 183을 포함하는 가변 경 도메인을 포함한다. 대안적으로, 항원 결합 단백질은 서열 번호 185를 포함하는 가변 중 도메인, 및 서열 번호 186을 포함하는 가변 경 도메인을 포함한다. 본 발명은 서열 번호 201을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 200을 포함하는 경쇄; 또는 서열 번호 203을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 200을 포함하는 경쇄를 포함하는 항원 결합 단백질을 추가로 제공한다.

[0010] 본 발명은 1) 제1 가변 중 도메인; 2) 제1 CH1 도메인 및 제1 Fc 도메인을 포함하는 제1 불변 중쇄; 및 3) 인간 CD3에 결합하고 scFv 가변 경 도메인, scFv 링커 및 scFv 가변 중 도메인을 포함하는 scFv를 포함하는, 제1 중쇄를 포함하는 제1 단량체를 포함하는 이중이합체성 항체를 추가로 제공하고; 여기서 상기 scFv는 도메인 링커(들)를 사용하여 상기 CH1 도메인의 C 말단과 상기 제1 Fc 도메인의 N 말단 사이에 공유 부착된다. 이중이합체성 항체는 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제2 중쇄 및 제2 Fc 도메인을 포함하는 제2 불변 중쇄; 및 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 공통 경쇄를 포함하는 제2 단량체를 추가로 포함한다. 제1 가변 중 도메인 및 가변 경 도메인은 인간 STEAP1에 결합하고, 제2 가변 중 도메인 및 가변 경 도메인은 인간 STEAP1에 결합하고, 여기서 (i) 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 vhCDR1 서열 번호 14, vhCDR2 서열 번호 15 또는 vhCDR2 서열 번호 21, 및 vhCDR3 서열 번호 16으로부터 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하고, 가변 경 도메인은 vLCDR1 서열 번호 11, vLCDR2 서열 번호 12 및 vLCDR3 서열 번호 13으로부터 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하거나; (ii) 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 vhCDR1 서열 번호 33, vhCDR2 서열 번호 34 및 vhCDR3 서열 번호 35로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하고, 가변 경 도메인은 vLCDR1 서열 번호 30, vLCDR2 서열 번호 31 및 vLCDR3 서열 번호 32로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하거나; (iii) 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 182 또는 서열 번호 184와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 183과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나; (iv) 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 185와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 186과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 14를 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 15 또는 서열 번호 21을 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 16을 포함하는 vhCDR3의 CDR 서열을 포함하고; 가변 경 도메인은 서열 번호 11을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 12를 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 13을 포함하는 vLCDR3의 CDR 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 33을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 34를 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 35를 포함하는 vhCDR3의 CDR 서열을 포함하고; 가변 경 도메인은 서열 번호 30을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 31을 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 32를 포함하는 vLCDR3의 CDR 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 182 또는 서열 번호 184를 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 183(예를 들어, 서열 번호 182 및 183 또는 서열 번호 184 및 183)을 포함하거나, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 185를 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 186을 포함한다. scFv는 서열 번호 170을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 171을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 172를 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 174를 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 175를 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 176을 포함하는 vLCDR3을 포함하는 CDR; 또는 서열 번호 169 및 서열 번호 173의 가변 중 영역 및 가변 경 영역을 포함한다.

[0011] 본원에 기재된 항원 결합 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암, 예컨대 전립선 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0012] 본원에서 섹션 명칭의 사용은 단지 읽기의 편의를 위한 것이고 특히 제한인 것으로 의도되지 않는다. 전체 문헌은 통합된 개시내용으로 바라봐지도록 의도되고, 본원에 기재된 특징의 모든 조합이 고려되는 것으로 이해되어야 한다.

[0013] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 출원과 관련하여 사용되는 과학적 용어 및 기술적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 추가로, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함할 것이며, 복수 용어는 단수를 포함할 것이다. 용어 "포함하는", "갖는", "포함되는" 및 "함유하는"은 달리 주지되지 않는 한 개방 말단 용어로 해석될 것이다. 본 발명의 양태가 특징을 "포함"하는 것으로 기재되면, 특징으로 "이루어진" 또는 "본질적으로 이루어진" 구현예가 또한 고려된다. 본원에서 제공된 임의의 모든 실시예, 또는 예시적인 용어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단순히 본 발명을 더 잘 예시하고자 하는 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위에 제한을 부여하지 않는다. 본 명세서에서 어떠한 언어도 임의의 청구되지 않은 요소를 본 발명의 실시예 필수적인 것으로 나타내는 것으로 해석되지 않아야 한다. 작업 실시예 이외의 또는 달리 표시된 경우에, 본 명세서에서 사용되는 성분 또는 반응 조건의 분량을 표현하는 모든 숫자는, 그 용어가 관련 분야의 당업자에 의해 해석되는 것처럼, 모든 경우에서 용어 "약"에 의해 수식되는 바와 같이 이해되어야 한다.

[0014] 본원에서 값의 범위의 언급은, 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 단순히 그 범위 내에 포함되는 각각의 개별 값 및 각각의 종결점을 개별적으로 나타내는 약식 방법으로서 작용하는 것으로 의도되며, 각각의 개별 값 및 종결점은 이것이 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 본 명세서에 포함된다.

[0015] 일반적으로, 본원에 기재된 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 면역학, 미생물학, 유전학, 단백질 및 핵산 화학, 제조, 제제화, 약리학 및 의학의 명명법 및 기술은 당해 분야에 잘 공지되고 통상적으로 사용된다. 본 출원의 방법 및 기법은 일반적으로 당업계에 잘 공지된 통상적인 방법에 따라 그리고, 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서 전체적으로 인용되고 논의되는 다양한 일반적이고 더 구체적인 참고문헌에 기재된 바와 같이 수행된다. 예를 들어, 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992), 및 Harlow and Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990)]을 참고하고, 이들은 본원에 참고로 포함된다. 효소적 반응 및 정제 기법은 당업계에서 통상적으로 수행되거나 또는 본 명세서에 기재된 바대로 제조업자의 명세서에 따라 수행된다. 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의약과 제약 화학과 관련하여 사용된 용어 및 이들의 실험실 절차와 기술은 당해 분야에 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것들이다. 표준 기법은 화학적 합성, 화학적 분석, 약제학적 제제, 제형 및 전달 및 환자의 치료를 위해 사용될 수 있다. 퍼센트 동일성은 예를 들어 미국 특허 공보 제2017/0342155호(특히 문단 [0075]-[0083]과 관련하여 그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 방법론을 포함하는 당해 분야에 일상적으로 사용되는 방법론을 사용하여 계산된다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 본 발명의 이중특이적 항체를 도시한다.

도 2는 인간 CD3 엡실론 사슬의 서열(서열 번호 1)을 도시한다.

도 3은 인간 STEAP1의 서열(서열 번호 2)을 도시한다. 세포의 루프의 서열은 밑줄 표시된다.

도 4a-도 4e는 이중이합체화 변이체 세트(왜곡 및 pI 변이체를 포함)의 유용한 쌍을 도시한다.

도 5는 등배전자성 변이체 항체 불변 영역 및 이의 각각의 치환의 목록을 도시한다. pI₋(-)는 더 낮은 pI 변이체를 나타내는 반면, pI₊(+)는 더 높은 pI 변이체를 나타낸다. 이들은 본 발명의 다른 이중이합체화 변이체(및 본원에 개략된 바와 같은 다른 변이체 유형)와 선택적으로 및 독립적으로 조합될 수 있다.

도 6은 Fc γ R 결합을 절제하는 유용한 절제 변이체(때때로 "닉아웃" 또는 "KO" 변이체라 칭함)를 도시한다.

도 7은 본 발명의 2개의 구현예를 기재한다.

도 8a 및 도 8b는 본원에 제공된 항원 결합 단백질 및 이중이합체성 항체 형식으로 사용될 수 있는 하전된 scFv 링커 및 도메인 링커를 포함하는 유용한 링커를 도시한다. 하전된 링커는 본 발명의 다양한 양태에서 성분으로서 하나 이상의 scFv를 사용하는 이중이합체성 항체의 pI를 예를 들어 증가시키거나 감소시키는 데 유용하다. 선행 기술의 단일 전하를 갖는 단일 scFv 링커는 문헌[Whitlow et al., Protein Engineering 6(8):989-995 (1993)]로부터 "휘트로우(Whitlow)"로서 언급된다. 이 링커는 scFv에서 응집을 감소시키고 단백질 분해 안정성을 향상시키기 위해 사용된다.

도 9는 (HPLC-CIEX에 의해 결정된) 이중이합체 수율 및 (DSC에 의해 결정된) 열 안정성을 갖는 조작된 이중이합

체-왜곡 Fc 변이체의 목록을 도시한다. 결정되지 않은 열 안정성은 "n.d."로 표시된다. 추가의 정보는 그 전체가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제9,822,186호에 제공된다.

도 10a 및 도 10b는 안정성 최적화된 인간화된 항-CD3 변이체 scFv를 도시한다. H1_L1.4 scFv 서열에 대해 치환이 주어진다. 아미노산 넘버링은 카바트(Kabat) 넘버링이다. 특이적 가변 경 및 가변 중 영역을 주목하고; 기재된 치환은 구체적으로 기재된 것 이외의 가변 경 영역 및 가변 중 영역에 대해 사용될 수 있다. 추가의 정보는 그 전체가 본원에 참고로 포함된 국제 특허 공보 제2017/091656호에 제공된다.

도 11의 A 및 도 11의 B는 컷과 STEAP1 항체 Ab-Am에 의한 C4-2B luc 세포의 표면에서의 STEAP1의 특이적 검출을 보여준다.

도 12a-도 12c는 컷과 STEAP1 항체 Ab-Am(도 12a); 4°C에서 1시간 동안 Ab-A1 XmAb²⁺¹(●) 또는 Ab-A1 XmAb²⁺¹(■)(도 12b) 및 항체 Ab-A1 XmAb²⁺¹(도 12c)을 사용한 C4-2B luc 전립선암 세포에서의 STEAP1의 특이적 검출을 보여준다.

도 13은 STEAP1 항체 Ab-Bx(Ab-B1 XmAb)에 의한 C4-2B luc 전립선암 세포에서의 STEAP1의 특이적 검출을 보여준다.

도 14a-도 14c는 STEAP1 항체 Ab-Ax(도 14a), STEAP1 항체 Ab-A1 Xmab²⁺¹(도 14b) 및 STEAP1 항체 Ab-A2(N67Q) Xmab²⁺¹(도 14c)이 인간 T 세포에 의해 인간 종양 세포주 C4-2B luc의 표적 세포 용해를 매개한다는 것을 보여준다.

도 15는 STEAP1 항체 Ab-A1 Xmab²⁺¹ 및 Ab-A2(N67Q) Xmab²⁺¹이 인간 T 세포에 의해 C4-2B luc STEAP1 KO가 아니라 인간 종양 세포주 C4-2B luc의 용량 의존적 표적 세포 용해를 매개한다는 것을 보여준다.

도 16의 A-도 16의 B는 컷과 STEAP1 항체 Ab-Am이 시험된 293 T 세포에 의해 발현된 STEAP1을 검출한다는 것을 보여준다. 도 16의 C는 STEAP1 결합체 Ab-A2(N67Q) Xmab²⁺¹이 모 인간 293T 세포주가 아니라 인간 STEAP1로 안정하게 형질주입된 인간 세포주 293T의 용량 의존적 표적 세포 용해를 매개한다는 것을 보여준다.

도 17a는 Ab-Bx(Ab-B1-XmAb) 및 Ab-B1 Xmab²⁺¹이 C4-2B luc 전립선암 세포의 표적 세포 용해를 매개한다는 것을 보여준다. 도 17b는 Xmab²⁺¹ Ab-B1 변이체(즉, Ab-B1-G37A, Ab-B1-S39A 및 Ab-B1-G37A/S39A)가 C4-2B luc 전립선암 세포의 표적 세포 용해를 매개한다는 것을 보여준다. 도 17c는 Xmab²⁺¹ Ab-B1 변이체(즉, Ab-B1-G37A, Ab-B1-S39A, 및 Ab-B1-G37A/S39A)가 C4-2B luc STEAP1 넥아웃 전립선암 세포의 표적 세포 용해를 매개하지 않는다는 것을 보여준다.

도 18a-도 18i는 항원 결합 단백질의 여러 형식을 도시한다: "병 오프너" 형식, mAb-Fv, mAb-scFv, 중양-scFv, 중양-Fv, 1 아암의 중양-scFv, 1개 scFv-mAb, scFv-mAb 및 이중 scFv. 도시된 모든 scFv 도메인에 대해, 이들은 N-말단에서 C-말단 가변 중-(선택적인 링커)-가변 경, 또는 그 반대 중 어느 하나일 수 있다. 또한, 1 아암의 scFv-mAb에 대해, scFv는 중쇄 단량체의 N 말단 또는 경쇄의 N 말단 중 어느 하나에 부착될 수 있다.

도 19는 본 발명의 CDR, 가변 중 도메인, 가변 경 도메인, scFv, 링커 서열 및 단량체 서열의 서열을 제공한다. 가변 영역 서열의 밑줄은 CDR 서열을 나타낸다.

도 20a 및 도 20b는 실시예 9에 기재된 T 세포 의존적 세포독성 검정의 결과를 예시한다. 도 20a는 하나의 대표적인 T 세포 공여자(y축=Log (pM))에서 Ab-A2 (N67Q) Xmab²⁺¹ 단독(빈 원) 및 항-PD-1 항체와 조합된 Ab-A2 (N67Q) Xmab²⁺¹ (채워진 원)에 의해 매개된 특이적 세포독성(%)을 예시하는 그래프이다. 도 20b는 4개의 상이한 T 세포 공여자로부터 Ab-A2(N67Q) Xmab²⁺¹ 단독(왼쪽) 및 항-PD-1 항체와 조합된 Ab-A2(N67Q) Xmab²⁺¹(오른쪽)의 EC50(pM)을 예시한다.

도 21a-도 21c는 다양한 양의 Ab-A2 (N67Q) Xmab²⁺¹에 노출된 총 T 세포(도 21a), CD8⁺ T 세포(도 21b) 및 CD4⁺ T 세포(도 21c)에서의 PD-1 발현(% CD3+)을 예시하는 선 그래프이다. 그래프에서의 원 및 정사각형은 T 세포의 상이한 공여자를 나타낸다. PD-1 발현은 본 발명의 이중이합체성 항체에 노출된 T 세포를 증가시킨다.

도 22는 시간(연구일, x축)에 걸친 종양 용적(mm^3 ; y축)을 예시하는 선 그래프이다. 인간 SK-N-MC 세포(5×10^6 개의 세포/마우스)를 암컷의 오른쪽 등쪽 옆구리에 피하로 주사하고, 1일에 NOD/SCID 마우스에 준치사로 조사하였다. 8일에, 인간 CD3+ T 세포(2×10^7 개의 세포/마우스)를 그룹 1을 제외하고 모든 동물의 복막강에 주사하였다. 비히클(그룹 1 및 2) 또는 1.0, 0.1, 또는 0.01 mg/kg의 용량 수준에서의 Ab-A2(N67Q) XmaAb²⁺ (각각 그룹 3, 4, 5)를 12일, 19일 및 26일에 정맥내 볼루스 주사에 의해 투여하였다(그래프의 상부에서의 화살표). 종양 용적은 전자 캘리퍼스를 사용하여 주마다 3회 결정하였다. 그룹 평균 종양 용적 [mm^3] $\pm$ SEM이 도시되어 있다. 도면에서의 별표는 비히클(그룹 2)과 Ab-A2(N67Q) XmaAb²⁺-처리 그룹 사이의 통계적으로 유의미한 차이(1방향 ANOVA; * = $p < 0.05$; *** = $p < 0.001$)를 나타낸다.

도 23. 암컷 NOD/SCID 마우스에서의 평균 및 중앙치 SK-N-MC 인간 신경모세포종 종양 용적.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] STEAP1은 3개의 세포외 루프 및 2개의 세포내 루프를 생성시키는 6개의 막관통 도메인을 포함하는 339개의 아미노산 단백질이다. 인간 STEAP1의 아미노산 서열은 서열 번호 2로서 본원에 기재되어 있다. 세포외 루프의 예측된 위치는 92-118번 아미노산(세포외 루프 1), 185-217번 아미노산(세포외 루프 2) 및 279-290번 아미노산(세포외 루프 3)이다. STEAP1은 정상 조직과 비교하여 전립선암에서 차등적으로 발현되고, 원발성 전립선암 샘플과 비교하여 골 및 림프절 전립선암 전이성 병변에서의 발현의 증가가 관찰되었다. STEAP1은, 예를 들어 전립선암 세포의 T 세포 의존적 세포 독성 또는 재지향된 용해를 촉발하기 위해, 진단학 및 항체 기반 치료제, 예컨대 이중특이적 항-STEAP1/항-CD3 T 세포 동원 항체에 대한 이상적인 표적을 나타낸다. 본 발명은 본원에 추가로 기재된 바와 같은 STEAP1에 결합하는 항원 결합 단백질을 제공한다.
- [0018] 항원 결합 단백질
- [0019] "항원 결합 단백질"은 규정된 표적 항원에 결합하는 부분을 포함하는 단백질(예컨대, STEAP1)이다. 항원 결합 단백질은 항원 결합 부분이 항원에 대한 항원 결합 단백질의 결합을 촉진시키는 입체형태를 채택하게 하는 스키펠드 또는 프레임워크 부분을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항원 결합 단백질은 항체 또는 면역글로불린(예를 들어, 이중이합체성 및/또는 이중특이적 항체), 또는 항원 결합 항체 단편, 또는 항체 단백질 산물이다.
- [0020] 용어 "항체"는 온전한 항원 결합 면역글로불린을 지칭한다. "항체"는 항원 결합 단백질의 유형이다. 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중 어느 하나를 포함하는 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM 항체일 수 있다. 다양한 구현예에서, 온전한 항체는 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함한다. 항체는 가변 영역 및 불변 영역을 갖는다. IgG 형식에서, 가변 영역은 일반적으로 약 100개 내지 110개 이상의 아미노산이고, 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하고, 주로 항원 인식을 담당하고, 상이한 항원에 결합하는 다른 항체들 중에서 실질적으로 상이하다. 가변 영역은 전형적으로 프레임워크 영역(문헌[Kabat et al., 1991]에 의해 프레임워크 영역 1-4, FR1, FR2, FR3 및 FR4로 지정됨; 또한 상기 Chothia 및 Lesk의 1987년 문헌 참조) 내에 적어도 3개의 중쇄 또는 경쇄 CDR(문헌[Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, Md.]; 또한 문헌[Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883] 참조)을 포함한다. 불변 영역은 항체가 면역계의 세포 및 분자를 동원할 수 있게 한다.
- [0021] 다양?? 양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 소정의 양태에서, 항체는 인간 항체이다. 소정의 양태에서, 항체(또는 다른 항원 결합 단백질)는 키메라이거나 인간화된다. 용어 "키메라"는 2개 이상의 상이한 항체로부터의 도메인을 함유하는 항체를 지칭한다. 키메라 항체는 예를 들어 하나의 종으로부터의 불변 도메인 및 제2의 종으로부터의 가변 도메인을 함유할 수 있거나, 보다 일반적으로 적어도 2개의 종으로부터의 아미노산 서열의 스트레치를 함유할 수 있다. "키메라" 및 "인간화된" 둘 다는 대개 하나 초과 종으로부터의 영역을 조합하는 항원 결합 단백질을 지칭한다. 키메라 항체는 또한 동일한 종 내의 2개 이상의 상이한 항체의 도메인을 함유할 수 있다. 일 구현예에서, 키메라 항체는 CDR 그래프팅된 항체이다.
- [0022] 용어 "인간화된"이 항원 결합 단백질과 관련하여 사용될 때 원래의 원천 항체보다 진정한 인간 항체와 더 유사한 구조 및 면역학적 기능을 갖도록 조작된 비인간 원천으로부터의 적어도 CDR 영역을 갖는 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체)을 지칭한다. 예를 들어, 인간화는 마우스 항체와 같은 비인간 항체로부터의 CDR을 인간 프레임워크 영역 내로 이식하는 것을 수반할 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체에서, CDR을 제외한 전체 항체는

인간 기원의 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화되거나, CDR 내를 제외하고 이러한 항체와 동일하다. 비인간 유기체에서 기원한 핵산에 의해 일부 또는 전부가 암호화된 CDR은 특이성이 그래프팅된 CDR에 의해 결정되는 항체를 생성하기 위해 인간 항체 가변 영역의 베타-시트 프레임워크로 그래프팅된다. 이러한 항체의 생성은 예를 들어 국제 특허 공보 WO 92/11018호; 문헌[Jones, 1986, Nature 321:522-525; and Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-1536](이들은 모두 그 전체가 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 상응하는 공여자 잔기의 선택된 역접터 프레임워크 잔기의 "역돌연변이체"는 대개 초기 그래프팅된 작제물에서 소실된 친화도를 다시 얻도록 사용된다(예를 들어, 미국 특허 제5530101호; 제5585089호; 제5693761호; 제5693762호; 제6180370호; 제5859205호; 제5821337호; 제6054297호; 및 제6407213호(이들은 모두 그 전체가 참고로 포함됨) 참조). 인간화된 항체는 또한 최적으로 전형적으로 인간 면역글로불린의 것인 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이고, 따라서 전형적으로 인간 Fc 영역을 포함할 것이다

[0023] 키메라 항체, 인간화된 항체를 생성하고, 비인간 항체를 재구성하기 위한 다양한 기법 및 방법은 당해 분야에 잘 공지되어 있다. 문헌[Tsurushita & Vasquez, 2004, Humanization of Monoclonal Antibodies, Molecular Biology of B Cells, 533-545, Elsevier Science (USA), 및 인용 참고문헌; Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-329; Verhoeyen et al., 1988, Science, 239:1534-1536; Queen et al., 1989, Proc Natl Acad Sci, USA 86:10029-33; He et al., 1998, J. Immunol. 160: 1029-1035; Carter et al., 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89:4285-9, Presta et al., 1997, Cancer Res. 57(20):4593-9; Gorman et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4181-4185; O'Connor et al., 1998, Protein Eng 11:321-8], 미국 특허 공보 제20030039649호; 미국 특허 제5,869,619호, 제5,225,539호, 제5,821,337호, 제5,859,205호; 문헌[Padlan et al., 1995, FASEB J. 9:133-39; 및 Tamura et al., 2000, J. Immunol. 164:1432-41](이들은 모두 그 전체가 참고로 포함됨)을 참조한다. 비인간 항체 가변 영역의 면역원성을 감소시키기 위한 인간화 또는 다른 방법은 예를 들어 문헌[Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:969-973](그 전체가 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같은 리서페이싱 방법(resurfacing method)을 포함할 수 있다. 또 항체는 친화도 성숙될 수 있고, 이는 당해 분야에서 잘 이해된다. 구조 기반 방법은 예를 들어 미국 특허 공보 제20060008883호에 기재된 바와 같은 인간화 및 친화도 성숙에 대해 사용될 수 있다. 비제한적인 예로서 문헌[Wu et al., 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162; Baca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684; Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618; Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915; Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753-759](이들은 모두 그 전체가 참고로 포함됨)에 기재된 방법을 포함하는 선택 기반 방법은 항체 가변 영역을 인간화하고/하거나 친화도 성숙시키기 위해 사용될 수 있다. 또한, 인간화는 비인간 서열을 인간 서열과 더 유사하게 만드는 선택 아미노산 치환을 수반할 수 있다. 비제한적인 예로서 문헌[Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125; De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169:3076-3084](이들은 모두 그 참고로 포함됨)에 기재된 방법을 포함하는 다른 인간화 방법은 오직 CDR 부분의 그래프팅을 수반할 수 있다.

[0024] 다른 구현예에서, 항원 결합 단백질은 항원 결합 항체 단편, 즉 항체의 경쇄의 전부 또는 일부 및/또는 항체의 중쇄의 전부 또는 일부가 결여된 항체의 단편이다. 항체 단편은 재조합으로 제조되거나, 예를 들어 파파인 및 펩신과 같은 효소를 사용하여 온전한 항체를 절단하여 준비될 수 있다. 파파인은 항체를 절단하여 2개의 Fab 단편 및 단일 Fc 단편을 생성한다. 펩신은 항체를 절단하여 F(ab')₂ 단편 및 pFc' 단편을 생성한다. 예시적인 경우에서, 항원 결합 항체 단편은 Fab 단편 또는 F(ab')₂ 단편이다. Fab 단편은 VL, VH, CL 및 CH1 도메인을 갖는 1가 단편이다. Fab는 단리된 이 영역, 또는 전장 항체, 항체 단편 등의 맥락에서의 이 영역을 지칭할 수 있다. F(ab')₂ 단편은 힌지 영역에서 디설파이드 브리지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 갖는 2가 단편이다.

[0025] 적어도 약 12~150 kDa의 분자량 범위에 걸치며 단량체(n = 1), 이량체(n = 2), 삼량체(n = 3), 사량체(n = 4) 및 가능하게는 이를 초과하는 결합가(n) 범위를 갖는 더욱 더 많은 범위의 대안적 포맷을 생성하기 위해 항체의 구조가 탐색되었고; 이러한 대안적 포맷은 본원에서 "항체 단백질 산물"로 언급되고, 항원 결합 단백질의 예이다. 항체 단백질 산물은 전체 항체 구조에 기반한 것 및 전체 항원 결합능을 보유하는 항체 단편을 모사하는 것, 예를 들어 scFv 및 VHH/VH(하기에 기재됨)를 포함한다. 단일 사슬 항체(scFv)는 VL 및 VH 영역이 링커(예를 들어, 보통 약 15개의 아미노산 길이의 아미노산 잔기의 합성 서열)를 통해 연결되어 연속 단백질 사슬을 형성하는 항체이며, 여기서 링커는 단백질 사슬이 스스로 되접혀서 1가 항원 결합 부위를 형성하도록 하기에 충분히 길다(예를 들어, [Bird et al., 1988, Science 242:423-26 및 Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-83] 참조).

- [0026] 완전한 항원 결합 부위를 보유하는 항원 결합 단편은 Fv 단편이고, 이것은 전부 가변(V) 영역(단일 항체의 VL 및 VH 도메인)으로 이루어진다. 분자의 안정성을 위하여 가용성, 가요성 아미노산 펩타이드 링커가 대개 사용되어 V 영역을 scFv(단일 사슬 단편 가변) 단편에 연결하거나, 불변(C) 도메인이 V 영역에 첨가되어 Fab 단편(단편, 항원 결합)을 생성한다. scFv 및 Fab 단편은 숙주 세포, 예를 들어 원핵생물 또는 진핵생물 숙주 세포에서 용이하게 제조될 수 있다. 다른 항체 단백질 산물은 디설파이드-결합 안정화된 scFv(ds-scFv), 단일 사슬 Fab(scFab), 단일 사슬 항체(SCA), 도메인 항체 (dAb)(예를 들어, VH 도메인, VL 도메인, 또는 VH 또는 VL 도메인의 항원 결합 단편을 포함하는 펩타이드), Fd 단편 (VH 및 CH1 도메인을 포함)을 포함하는 펩타이드, 상보성 결정 영역(CDR) 단편, 및 디아바디, 트리아바디 및 테트라바디와 같은 이합체성 및 다합체성 항체 형식, 또는 올리고머화 도메인에 연결된 scFv로 이루어진 상이한 형식을 포함하는 미니바디(miniAb)를 포함한다. 가장 작은 단편은 낙타 중쇄 Ab의 VHH/VH, 및 단일 도메인 Ab(sdAb)이다. 펩티바디 또는 펩타이드-Fc 융합체는 또 다른 항체 단백질 산물이다. 펩티바디의 구조는 Fc 도메인에 그래프팅된 생물 활성 펩타이드로 구성된다. 펩티바디는 당해 분야에 추가로 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌[Shimamoto et al., mAbs 4(5): 586-591 (2012)]을 참조한다.
- [0027] 대안적으로, 항체 단백질 산물은 예를 들어 그래프팅된 CDR 또는 CDR 유도체를 갖는 대안적인 단백질 스캐폴드 또는 인공 스캐폴드를 포함할 수 있다. 이러한 골격은 예를 들어 항원 결합 단백질의 3차원 구조를 안정화하기 위해 도입된 돌연변이를 포함하는 항체 유래 골격뿐만 아니라, 예를 들어 생체적합성 중합체를 포함하는 전체 합성 골격을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌[Korndorfer et al., 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, Volume 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654]을 참조한다. 또한, 펩타이드 항체 모방체("PAM")뿐만 아니라, 스캐폴드로서 피브로넥틴 성분을 사용하는 항체 모방체에 근거한 스캐폴드를 사용할 수 있다.
- [0028] 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 i) vhCDR1 서열 번호 14, vhCDR2 서열 번호 15 또는 vhCDR2 서열 번호 21 및 vhCDR3 서열 번호 16, 또는 ii) vhCDR1 서열 번호 33, vhCDR2 서열 번호 34 및 vhCDR3 서열 번호 35로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR; 및/또는 i) vlCDR1 서열 번호 11, vlCDR2 서열 번호 12 및 vlCDR3 서열 번호 13; 또는 ii) vlCDR1 서열 번호 30, vlCDR2 서열 번호 31 및 vlCDR3 서열 번호 32로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함한다. 각각의 이러한 서열 차이는 치환(예를 들어, 보존적 치환)이 바람직하지만 독립적으로 결실, 삽입 또는 치환이다. 보존적 치환의 예는 하기 그룹 내에 교환을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다: 작은 지방족, 비극성 또는 약간 극성의 잔기, Ala, Ser, Thr, Pro, Gly; 극성, 음으로 하전된 잔기 및 이의 아미드 및 에스테르, Asp, Asn, Glu, Gln, 시스테인산 및 호모시스테인산; 극성, 양으로 하전된 잔기, His, Arg, Lys, 오르니틴(Orn); 대형, 지방족, 비극성 잔기, Met, Leu, Ile, Val, Cys, 노르류신(Nle), 호모시스테인; 및 대형, 방향족 잔기: Phe, Tyr, Trp, 아세틸 페닐알라닌.
- [0029] 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 a) 서열 번호 14를 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 15 또는 서열 번호 21을 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 16을 포함하는 vhCDR3; 또는 b) 서열 번호 33을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 34를 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 35를 포함하는 vhCDR3의 CDR 서열을 포함한다. 대안적으로 또는 또한, 항원 결합 단백질은 a) 서열 번호 11을 포함하는 vlCDR1, 서열 번호 12를 포함하는 vlCDR2 및 서열 번호 13을 포함하는 vlCDR3; 또는 b) 서열 번호 30을 포함하는 vlCDR1, 서열 번호 32를 포함하는 vlCDR2 및 서열 번호 33을 포함하는 vlCDR3의 CDR 서열을 포함한다.
- [0030] 따라서, 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 14를 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 15 또는 서열 번호 21을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 16을 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 11을 포함하는 vlCDR1, 서열 번호 12를 포함하는 vlCDR2 및 서열 번호 13을 포함하는 vlCDR3을 포함한다. 대안적인 양태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 33을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 34를 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 35를 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 30을 포함하는 vlCDR1, 서열 번호 31을 포함하는 vlCDR2 및 서열 번호 32를 포함하는 vlCDR3을 포함한다.
- [0031] 다양한 구현예에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 183 또는 서열 번호 186과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 95% 동일한 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 서열 번호 182, 서열 번호 184 또는 서열 번호 185와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 95% 동일한 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 항원 결합 단백질은 (i) 서열 번호 183 및 서열 번호 182, (ii) 서열 번호 184 및 서열 번호 183, 또는 (iii) 서열 번호 185 및 서열 번호 186을 포함할 수 있다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 오직 15개, 14개, 13개, 12개, 11개, 10개, 9개, 8개, 7개, 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 잔기(들)에서 상기 언급된 아미노산 서열로부터 다른 아미노산의 서열을 포함하

는 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 각각의 이러한 서열 차이는 독립적으로 결실, 삽입 또는 치환(예를 들어, 보존적 치환)이다. 다양한 양태에서, 서열 차이(들)는 CDR 밖에(예를 들어, 프레임 워크 영역 내에) 위치한다.

[0032] 다양한 구현예에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 17 또는 서열 번호 36과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 95% 동일한 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및/또는 서열 번호 18, 서열 번호 199, 또는 서열 번호 37과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 95% 동일한 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 예를 들어, 항원 결합 단백질은 (i) 서열 번호 17 및 서열 번호 18; (ii) 서열 번호 17 및 서열 번호 199; 또는 (iii) 서열 번호 36 및 서열 번호 37을 포함할 수 있다.

[0033] 다양한 구현예에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 200 또는 서열 번호 204와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 95% 동일한 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및/또는 서열 번호 201, 서열 번호 203, 또는 서열 번호 205와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 95% 동일한 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 예를 들어, 항원 결합 단백질은 (i) 서열 번호 200 및 서열 번호 201; (ii) 서열 번호 200 또는 서열 번호 203; (iii) 서열 번호 204 및 서열 번호 205를 포함할 수 있다.

[0034] 경쟁, 에피토프, 결합 친화도

[0035] 항원 결합 단백질은 서열 번호 2의 STEAP1에 결합한다. 특이적 결합(즉, 비특이적 상호작용으로부터 측정 가능하게 다른 STEAP1에 대한 결합)은, 일반적으로 결합 활성을 갖지 않는 유사한 구조의 분자인 대조군 분자의 결합과 비교하여, 예를 들어 분자의 결합을 결정하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 특이적 결합은 표적과 유사한 대조군 분자와의 경쟁에 의해 결정될 수 있다.

[0036] STEAP1에 대한 항원 결합 단백질의 결합 친화도는 해리 상수(K_d)의 면에서 기재될 수 있다. 예시적인 양태에서, 본원에 제공된 항원 결합 단백질의 K_d 는 마이크로몰, 나노몰, 피코몰 또는 펨토몰이다. 전형적으로, 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질은 표적 항원 또는 에피토프에 비해 대조군 분자에 대해 20배, 50배, 100배, 500배, 1000배, 5,000배, 10,000배 이상인 K_d 를 가질 것이다. 또한, 특정 항원에 대한 특이적 결합은 대조군에 비해 에피토프에 대해 예를 들어 적어도 20배, 50배, 100배, 500배, 1000배, 5,000배, 10,000배 이상의 항원 또는 에피토프에 대한 K_A 또는 K_a 를 갖는 항체에 의해 나타날 수 있고, 여기서 K_A 또는 K_a 는 특정 항체-항원 상호작용의 결합 속도를 지칭한다. 예시적인 양태에서, STEAP1에 대해 본원에 제공된 항원 결합 단백질의 K_D 는 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-11} M 이하, 또는 10^{-12} M 이하이다. 예를 들어, 항원 결합 단백질의 K_D 는 선택적으로 약 10^{-4} 내지 10^{-6} M, 또는 약 10^{-7} 내지 10^{-9} M, 또는 약 10^{-10} 내지 10^{-12} M, 또는 약 10^{-7} 내지 10^{-12} , 또는 약 10^{-9} 내지 10^{-12} , 또는 약 10^{-13} 내지 10^{-15} M의 범위 내에 있다. 대안적으로(또는 또한), 항원 결합 단백질은 STEAP1로부터 낮은 분해 속도를 갖는다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질은 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 이하의 K_{off} 를 갖는다. 다른 구현예에서, K_{off} 는 $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 이하이다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 높은 수준의 STEAP1을 발현하는 표적 세포와 STEAP1을 덜 디스플레이하는 이들 오프-타겟 세포 사이를 구별한다. 예를 들어, 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 세포당 약 100,000개 초과 STEAP 수용체(예를 들어, 세포당 약 200,000개의 STEAP 수용체)에서 아래로 세포당 약 10,000개의 STEAP 수용체를 포함하는 세포에 우선적으로 결합한다. STEAP1에 관한 경쟁, 결합 친화도 및 결합 특이성에 관련하여 본 발명이 또한 제2 또는 제3 항원(예를 들어, CD3) 또는 항-STEAP1 항원 결합 단백질과 함께 사용되는 상이한 항체에 대한 다중특이적 항원 결합 단백질의 결합에 적용된다고 이해될 것이다. 예를 들어, 예시적인 양태에서, CD3(또는 하기 기재된 바와 같은 PD-1)에 대해 본원에 제공된 항원 결합 단백질의 K_d 는 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-11} M 이하, 또는 10^{-12} M 이하이다. 예를 들어, 항원 결합 단백질의 K_d 는 선택적으로 약 10^{-4} 내지 10^{-6} M, 또는 약 10^{-7} 내지 10^{-9} M, 또는 약 10^{-10} 내지 10^{-12} M, 또는 약 10^{-7} 내지 10^{-12} , 또는 약 10^{-9} 내지 10^{-12} , 또는 약 10^{-13} 내지 10^{-15} M의 범위 내에 있다. 대안적으로(또는 부가적으로), 항원 결합 단백질은 CD3로부터 낮은 해리 속도를 갖는다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질은 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 이하의 K_{off} 를 갖는다. 다른 구현예에서, K_{off} 는 CD3과 관련하여 $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 이하이다.

[0037] 본 발명은 본원에 기재된 임의의 항원 결합 단백질(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 X_{mAb2+1} 형식을 포함하는

Ab-A, Ab-A1, Ab-A2, Ab-B, 또는 Ab-B1)과 STEAP1에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체)을 추가로 제공한다. 달리 말하면, 본 발명은 STEAP1에 대한 본원에 기재된 기준 항원 결합 단백질의 결합을 교차 차단하거나 기준 항원 결합 단백질에 의한 STEAP1에 대한 결합으로부터 교차 차단된 항원 결합 단백질을 제공한다. "경쟁한다"에 의해 하나의 항원 결합 단백질이 STEAP1에 대한 기준 항원 결합 단백질의 결합을 방지하거나 감소시키거나 억제한다는 것이 의도된다. 많은 유형의 경쟁 결합 검정, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명, 고상 직접 또는 간접 방사선면역검정(RIA), 고상 직접 또는 간접 효소 면역검정(EIA), 샌드위치 경쟁 검정(예를 들어, 문헌[Stahli et al., 1983, Methods in Enzymology 9:242-253] 참조), 고상 직접 비오틴-아비딘 EIA(예를 들어, 문헌[Kirkland et al., 1986, J. Immunol. 137:3614-3619] 참조), 고상 직접 표지 검정, 고상 직접 표지 샌드위치 검정(예를 들어, 문헌[Harlow and Lane, 1988, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press] 참조), 1-125 표지를 사용하는 고상 직접 표지 RIA(예를 들어, 문헌[Morel et al., 1988, Molec. Immunol. 25:7-15] 참조), 고상 직접 비오틴-아비딘 EIA(예를 들어, 문헌[Cheung, et al., 1990, Virology 176:546-552] 참조) 및 직접 표지 RIA(문헌[Moldenhauer et al., 1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82])를 사용할 수 있다. 전형적으로, 이러한 검정은 고체 표면에 결합되거나 세포에 노출된 정제된 항원, 비표지된 시험 항원 결합 단백질 및 표지된 기준 항원 결합 단백질의 사용을 수반한다. 경쟁적 억제는 시험 항원 결합 단백질의 존재 하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정함으로써 측정된다. 보통, 시험 항원 결합 단백질은 과량으로 존재한다. 경쟁 검정에 의해 확인된 항원 결합 단백질(경쟁하는 항원 결합 단백질)은 기준 항원 결합 단백질과 동일한 에피토프, 기준 항원 결합 단백질에 의해 인식된 에피토프와 중첩하는 에피토프, 및 중첩하지 않지만 시험 항원 결합 단백질과 기준 항원 결합 단백질 사이에 입체 장애가 발생하게 하는 에피토프에 결합하는 항원 결합 단백질을 포함한다. 보통, 경쟁하는 항원 결합 단백질이 과량으로 존재할 때, 이는 통상적인 항원에 대한 기준 항원 결합 단백질의 결합을 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75%만큼 저해할 것이다. 일부 예에서, 결합은 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 97% 이상만큼 억제된다. 적어도 하나의 양태에서, STEAP1에 대한 기준 항원 결합 단백질의 결합이 적어도 80% 또는 적어도 90% 감소하도록 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 기준 항원 결합 단백질(예를 들어, 선택적으로 이중특이적 항체 형식, 예컨대 실시예에 기재된 이중특이적 항체 형식(예를 들어, $XmAb^{2+1}$))에서의 본원에 기재된 Ab-A, Ab-A1, Ab-A2, Ab-B 또는 Ab-B1)과 경쟁한다.

[0038] 항원 결합 단백질은 서열 번호 2의 STEAP1에 결합한다. 경쟁하는(또는 교차 차단하는) 항원 결합 단백질은 기준 항원 결합 단백질에 의해 인식된 에피토프와 중첩하는 에피토프, 또는 중첩하지 않지만 시험 항원 결합 단백질과 기준 항원 결합 단백질 사이에 입체 장애가 발생하게 하는 에피토프에 결합할 수 있다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 기준 항원 결합 단백질과 동일한 에피토프, 예컨대 본원에 기재된 Ab-A, Ab-A1, Ab-A2(N67Q), Ab-B, 또는 Ab-B1 또는 이들의 이중특이적 또는 이중이합체성 버전(예를 들어, Ab-A1 $XmAb^{2+1}$, Ab-A2(N67Q) $XmAb^{2+1}$, 또는 Ab-B1 $XmAb^{2+1}$)에 결합한다. 예를 들어, 본 발명의 항원 결합 단백질은 제2 세포의 루프의 밖의 영역에서 STEAP1에 선택적으로 결합한다. 항원 결합 단백질은 적어도 일 구현예에서 92번 내지 118번 아미노산(세포의 루프 1) 및/또는 279번 내지 290번 아미노산(세포의 루프 3) 내의 STEAP1의 영역에 결합한다. 다양한 양태에서, 본 발명은 92번 내지 118번 아미노산 및 279번 내지 290번 아미노산 내의 STEAP 1의 영역에 결합하는 항원 결합 단백질을 제공한다. 또한 선택적으로, 항원 결합 단백질은 STEAP2(UniProtKB No. Q8NFT2; 서열 번호 177)에 결합하지 않는다. 원하는 경우, 기준 항원 결합 단백질 및/또는 시험된 항원 결합 단백질의 에피토프는 STEAP1 또는 이의 부분에 결합된 항원 결합 단백질의 X선 결정 구조를 풀어 결정될 수 있다. 하나의 이러한 구현예에서, 에피토프는 (기준 또는 시험된) 항원 결합 단백질이 결합되지 않을 때와 비교하여 결합될 때 용매 이용가능성의 적어도 10% 감소를 보여주는 STEAP1의 세포의 부분에서의 이들 잔기로 정의된다.

[0039] 항원 결합 단백질을 제조하는 방법

[0040] 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체, 항원 결합 항체 단편 및 항체 단백질 산물)을 제조하기 적합한 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 항체를 제조하기 위한 표준 하이브리도마 방법은 예를 들어 문헌[Harlow and Lane (eds.), Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press (1988), 및 CA. Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001)]에 기재되어 있다. EBV-하이브리도마 방법 및 박테리오파지 벡터 발현 시스템은 예를 들어 문헌[Haskard and Archer, J. Immunol. Methods, 74(2), 361-67 (1984), Roder et al., Methods Enzymol., 121, 140-67 (1986), 및 Huse et al., Science, 246, 1275-81 (1989)]에 기재되어 있다. 비인간 동물에서 항체를 제조하는 방법은 예를 들어 미국 특허 제5,545,806호, 제5,569,825호, 제5,714,352호 및 제5,814,318호; 및 미국 특허 출원 공보 제2002/0197266호(이들은 모두 본원

에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 소정의 양태에서, STEAP1에 결합하는 재조합 항원 결합 단백질이 제공된다. 이 맥락에서, "재조합 단백질"은 예를 들어 재조합 핵산의 발현을 통해 재조합 기법을 이용하여 제조된 단백질이다. 재조합 단백질의 생성을 위한 방법 및 기법은 당업계에 잘 공지되어 있다.

[0041] 결합 부위에서의 CDR의 분자 발전은 또한 증가된 친화도를 갖는 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체), 예를 들어 문헌[Schier et al., 1996, J. Mol. Biol. 263:551]에 기재된 바와 같이 c-erbB-2에 대한 증가된 친화도를 갖는 항체를 생성하기 위해 사용되었다. 이러한 기법은 항-STEAP1 항원 결합 단백질(또는 본원에 기재된 다른 항원 결합 단백질)을 제조하는 데 유용하다.

[0042] STEAP1과 같은 항원에 결합하는 능력에 대해 항원 결합 단백질을 시험하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 방사면역검정(RIA), ELISA, 웨스턴 블롯, 면역침전, 표면 플라즈몬 공명(예를 들어, BIAcore®) 및 경쟁적 억제 검정(예를 들어, 하기 Janeway 등의 문헌; 미국 특허 공보 제2002/0197266호; 및 미국 특허 제 7,872,106호(이들은 모두 특허 경쟁 검정의 본 발명과 관련하여 그 전체가 본원에 참고로 포함됨) 참조)을 포함한다. 실제로, 항원 또는 이의 에피토프에 대한 결합에 대해 제2 항원 결합 단백질과 경쟁하는 항원 결합 단백질의 능력을 시험하는 검정은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 STEAP1에 결합하는 항체의 능력을 시험하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 출원 공보 제2014/0178905호, 문헌[Chand et al., Biologicals 46: 168-171 (2017); Liu et al., Anal Biochem 525: 89-91 (2017); 및 Goolia et al., J Vet Diagn Invest 29(2): 250-253 (2017)]을 참조한다. 표면 플라즈몬 공명은 항원 결합 단백질 및 제2 항원 결합 단백질의 결합 상수를 결정하기 위해 사용될 수 있고, 이들 두 결합 상수가 비교될 수 있다.

[0043] 다중특이적 항원 결합 단백질

[0044] 항체 기술에서의 진행 중인 문제는 2개(또는 초과)의 상이한 항원에 동시에 결합하여서, 일반적으로 상이한 항원이 근접하게 하고 새로운 기능성 및 새로운 치료를 생성시키는, 이중특이적(및/또는 다중특이적) 항체에 대한 요망이다. 본 발명은 STEAP1 및 하나 이상의 추가의 표적 항원에 결합하는 신규의 다중특이적 항원 결합 단백질을 제공한다. 바람직한 구현예에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 항-STEAP1 결합 도메인 및 제2 표적 항원(상이한 STEAP1 에피토프일 수 있지만, 일반적으로 상이한 항원임)에 결합하는 결합 영역을 포함하는 신규의 이중특이적 항원 결합 단백질(예를 들어, 이중특이적 항체)을 제공한다. 다양한 양태에서, 제2 항원은 효과기 세포, 즉 하나 이상의 FcR(예를 들어, FcγRIII)을 발현하고 항체의 Fc 영역에 기인하는 하나 이상의 효과기 기능을 수행하는 백혈구 상에 존재하는 세포 표면 분자이다.

[0045] 효과기 기능의 예는 Clq 결합 및 보체 의존성 세포독성(CDC), Fc 수용체 결합, 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC), 식세포작용, 세포 표면 수용체의 하향 조절, 및 B 세포 활성화를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. ADCC에 관여된 효과기 세포의 예는 세포독성 T 세포, 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC), 천연 살해자(NK) 세포, 단핵구 및 호중구를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다양한 양태에서, 본 발명은 CD3(예를 들어, 서열 번호 1) 및 STEAP1(서열 번호 2) 둘 다에 결합하는 이중특이적 항원 결합 단백질(예를 들어, 이중특이적 항체)을 제공한다. 다양한 양태에서, 본 발명은 STEAP1의 CD3 및 세포의 루프 1 및 3 둘 다에 결합하는 이중특이적 항원 결합 단백질(예를 들어, 이중특이적 항체)을 제공한다.

[0046] 다양한 양태에서, 다중특이적 항원 결합 단백질은 높은 수준의 STEAP1을 발현하는 표적 세포와 STEAP1을 덜 디스플레이하는 이들 오프-타겟 세포 사이를 구별한다. 이와 관련하여, 일부 구현예에서, 본 발명의 이중특이적 항원 결합 단백질(예를 들어, 이중이합체성 항체)은 종양 세포의 T 세포 의존적 사멸을 우선적으로 매개할 수 있어서, 감소한 "오프 타겟" 효과를 나타낸다. 예를 들어, 일부 양태에서, CD3 항원 결합 영역과 함께 본원에 기재된 STEAP1 항원 결합 단백질을 포함하는 이중특이적 항체는 10,000개 초과의 STEAP1의 표면 밀도로 세포의 T 세포 의존적 사멸을 우선적으로 매개한다(예를 들어, EC90은 10,000개 미만의 STEAP1의 표면 밀도를 갖는 세포와 비교하여 10,000개 초과의 STEAP1의 표면 밀도를 갖는 세포에 대해 적어도 10배 작음).

[0047] 본 발명은 CDR 및 완전 가변 경쇄 및 중쇄의 세트를 포함하는 신규의 항-CD3 서열을 포함하는 이중특이적 항원 결합 단백질을 제공한다. 일부 양태에서, 이중특이적 작제물의 CD3 결합 도메인(선택적으로 하기 기재된 바와 같은 scFv)은 vhCDR1 서열 번호 170, vhCDR2 서열 번호 171 및 vhCDR3 서열 번호 172로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR을 포함하는 가변 중 도메인, 및 vlCDR1 서열 번호 174, vlCDR2 서열 번호 175 및 vlCDR3 서열 번호 176으로부터의 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 가변 경 도메인을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 서열 번호 169와 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 95% 동일한 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 가변 중 도메인 및 서열 번호 173과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 적어도 95% 동일한 또는 100% 동일한) 아미노산 서열

을 포함하는 가변 경 도메인을 포함하는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 작제물을 제공한다.

- [0048] 예를 들어, 항-CD3 부분은 선택적으로 서열 번호 170을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 171을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 172를 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 174를 포함하는 vlCDR1, 서열 번호 175를 포함하는 vlCDR2 및 서열 번호 176을 포함하는 vlCDR3을 포함한다. 이와 관련하여, CD3 결합 영역은 선택적으로 서열 번호 169의 가변 중 영역 및 서열 번호 173의 가변 경 영역을 포함한다.
- [0049] 이중특이적 항원 결합 단백질은 2개의 항원 결합 도메인(예를 들어, 각각의 항원은 1개로 결합됨) 또는 3개(또는 초과)의 항원 결합 도메인(예를 들어, 1개의 항원은 2개로 결합되고, 다른 것은 1개로 결합됨), 예컨대 본원에 기재된 STEAP1 및 CD3 결합 도메인을 포함할 수 있다. 이중특이적 항체는 전통적인 이중특이적 면역글로불린(예를 들어, BsIgG), 부착된 항원-결합 도메인을 포함하는 IgG(예를 들어, 경쇄 또는 중쇄의 아미노 또는 카복시 말단은 추가의 항원-결합 도메인, 예를 들어 단일 도메인 항체 또는 쌍을 이룬 항체 가변 도메인(예를 들어, Fv 또는 scFv)에 연결됨), BsAb 단편(예를 들어, 이중특이적 단일 사슬 항체), 이중특이적 융합 단백질(예를 들어, 효과기 모이어티에 융합된 항원 결합 도메인), 및 BsAb 접합체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌[Spiess et al., Molecular Immunology 67(2) Part A: 97-106 (2015)]을 참조하고, 이것은 다양한 이중특이적 형식을 기재하고, 본원에 참고로 포함된다. 이중특이적 작제물의 예는 디아바디, 단일 사슬 디아바디, 탠덤 scFvs, 및 Fab₂ 이중특이적, 및 전장 항체를 포함하는 조작된 작제물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌[Chames & Baty, 2009, mAbs 1[6]:1-9; 및 Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1126-1136; Wu et al., 2007, Nature Biotechnology 25[11]:1290-1297; Michaelson et al., 2009, mAbs 1[2]:128-141; 국제 특허 공보 2009032782호 및 2006020258호; Zuo et al., 2000, Protein Engineering 13[5]:361-367; 미국 특허 출원 공보 20020103345호; Shen et al., 2006, J Biol Chem 281[16]:10706-10714; Lu et al., 2005, J Biol Chem 280[20]:19665-19672; 및 Kontermann, 2012 MABS 4(2):182]을 참조하고, 이들은 모두 본원에 명백히 포함된다.
- [0050] 다양한 양태에서, 이중특이적 항원 결합 단백질은 이중특이적 단일 사슬 항체(BiScFv)이다. 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 선택적으로 링커를 통해 유사한 구조의 제2 항원 결합 도메인에 연결된 제1 항원 결합 도메인으로서 단일 사슬로서 서로에 연결된다. 링커가 사용되는 경우에, 이 링커는 바람직하게는 각각의 제1 항원 결합 도메인 및 제2 항원 결합 도메인이 서로 독립적으로 그들의 차별적인 결합 특이성을 보유할 수 있음을 보장하기에 충분한 길이 및 서열을 갖는다. 이중특이적 단일 사슬 분자는 당해 분야에 공지되어 있고, 미국 특허 제 7635472호, 국제 특허 공보 WO 99/54440호; 문헌[Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-3970; Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-7025; Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-197; Loffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-2103; Bruhl, Immunol., (2001), 166, 2420-2426; 및 Kipriyanov, J. Mol. Biol., (1999), 293, 41-56]에 더 기재되어 있고, 이들은 모두 그 전체가 참고로 포함된다.
- [0051] 대안적인 이중특이적 항원 결합 형식은 예를 들어 본원에 참조로 포함된 미국 특허 출원 공개 2011/0054151호에 기재되어 있다. 예를 들어, 이중특이적 항원 결합 단백질은 mAb-Fv 형식을 포함할 수 있고, 여기서 IgG 항체는 C 말단에서 Fv 단편과 융합된다. 대안적으로, IgG 항체가 C 말단에서 Fab와 융합된 mAb-Fab 형식이 사용될 수 있다. mAb-Fab 작제물은 CH 및 CL 불변 도메인 C 말단을 C 말단 Fv 융합으로 포함하는 한편, mAb-Fv는 그렇지 않다. 미국 특허 출원 공개 2011/0054151호의 도 8을 참조한다. 선택적으로, mAb-Fv 및 mAb-Fab 작제물의 N 말단 결합 영역은 경쇄 및 CH1 도메인이 결여된다(즉, 단일 도메인 VHH 영역을 포함한다). mAb-Fv 및 mAb-Fab 작제물은 3개의 가변 영역을 포함하여서 이들이 제1 항원에 2개로 결합하고 제2 항원에 1개로 결합한다. 적합한 이중특이적 항원 결합 형식은 또한 미국 특허 출원 공개 2011/0054151호에 기재된 Fab-Fv 및 Fab-Fab 작제물을 포함한다. Fab-Fv 및 Fab-Fab 면역글로불린은 제1 항원에 결합하는 N 말단 Fab 단편을 포함하고, C 말단 Fv 또는 Fab 단편은 제2 항원에 결합한다.
- [0052] 일 양태에서, 본 발명은 항원을 동시관여시키고 이중이합체성 형성을 촉진하도록 그리고/또는 동종이합체에 비해 이중이합체의 정제의 용이를 허용하도록 각각의 사슬에서 상이한 불변 영역에서의 아미노산 변이체에 의존하는 이중이합체성 항체의 생성에 관한 것이다. 일반적으로, 이중특이적 항체는 숙주 세포로 각각의 중쇄 및 경쇄에 대한 유전자를 포함시켜 제조된다. 이는 일반적으로 원하는 이중이합체(A-B) 및 2개의 동종이합체(A-A 및 B-B)를 형성시킨다. 그러나, 다중특이적 항체의 형성에서의 주요 장애물은 동종이합체성 항체로부터의 이중이합체성 항체의 정제 및/또는 동종이합체의 형성에 대한 이중이합체의 형성의 바이어싱의 어려움이다.
- [0053] 본 발명은 이전의 기술과 연관된 장애물을 극복하는 이중이합체성 항체 형식을 제공한다. 추가로, STEAP1/CD3 이중특이적 항원 결합 단백질의 맥락에서, 본 발명의 이중이합체성 항체는 CD3의 1가 결합을 허용한다. T 세포

의 CD3 활성화는 이의 연관된 T 세포 수용체(TCR)가 고도로 원해지는 세포-대-세포 시냅스에서 항원 제시 세포 상의 항원-로딩된 MHC를 관여시킬 때에만 생긴다(Kuhns et al., 2006, Immunity 24:133-139). 항-CD3 항체를 사용한 CD3의 비특이적 2가 가교결합은 사이토카인 폭풍 및 독성을 유발한다(Perruche et al., 2009, J Immunol 183[2]:953-61; Chatenoud & Bluestone, 2007, Nature Reviews Immunology 7:622-632; 명확히 참고로 포함됨). 따라서 실제 임상 사용을 위해, 표적 세포의 재지향된 사멸을 위한 CD3 동시관여의 바람직한 방식은 동시관여된 표적과의 관여 시에만 활성화하는 1가 결합이다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명의 이중이합체성 항체는 효율적인 항체 제조를 제공하는 형식에서 CD3에 대한 1가 결합 및 STEAP1에 대한 2가 결합의 이점을 제공한다.

[0054] 예시적인 이중이합체성 항체 형식은 "규칙적인" Fab 형식에서 단일 사슬 Fv(scFv)를 갖는 1개의 중쇄 및 제2 중쇄를 포함하고, 즉 가변 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 달리 말하면, 이중이합체성 항체는 a) 제1 가변 Fc 도메인 및 제1 항원(선택적으로 CD3)에 결합하는 단일 사슬 Fv 영역(scFv)을 포함하는 제1 중쇄; b) 제2 가변 Fc 도메인 및 제1 가변 중 도메인을 포함하는 제2 중쇄; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 제1 불변 경 도메인을 포함하는 제1 경쇄를 포함하고, 여기서 제1 가변 중 도메인 및 제1 가변 경 도메인은 제2 항원(선택적으로 STEAP1)에 결합한다. 예시하기 위해, 작제물은 scFv 영역-도메인 링커-Fc 도메인을 갖는 1개의 단량체 및 VH-CH1-힌지-CH2-CH3과 연관된 경쇄를 갖는 제2 단량체, 선택적으로 입체 및 pI 변이체, Fc 및 FcRn 변이체를 포함하는 이중이합체화 변이체, 및 이 영역에 포함된 추가의 항원 결합 도메인(선택적인 링커를 가짐)을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 힌지 영역 또는 이의 단편이다. 이 구조는 때때로 본원에서 XmAb 형식, "트리플 F" 형식(scFv-Fab-Fc) 또는 "병-오프너" 형식이라 칭해진다. 2개의 사슬은 바람직하게는 하기 보다 완전히 기재된 것처럼 이중이합체성 항체의 형성을 촉진하는 불변 영역(예를 들어, Fc 도메인 및/또는 힌지 영역)에서의 아미노산 변이체의 사용에 의해 함께 결합된다. 바람직하게는, scFv는 CD3에 결합하고, 선택적으로 양으로 하전된 scFv 링커를 포함한다. 대안적으로, scFv는 STEAP1에 결합한다. "트리플 F" 형식은 특히 이중이합체성 항체 구조의 본 발명과 관련하여 미국 특허 제9,822,186호(그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 추가로 기재되어 있다.

[0055] 다른 양태에서, 이중특이적 항원 결합 단백질은 scFv 가변 경 도메인, scFv 링커 및 scFv 가변 중 도메인을 포함하는 scFv와 함께 제1 가변 중 도메인을 포함하는 제1 중쇄, 제1 CH1 도메인 및 제1 Fc 도메인을 포함하는 제1 불변 중쇄를 포함하는 제1 단량체를 포함하는 이중이합체성 항체이다. scFv는 도메인 링커(들)를 사용하여 중 불변 도메인의 CH1 도메인의 C 말단과 제1 Fc 도메인의 N 말단 사이에 공유 부착되고, scFv는 CD3에 결합한다. 이중이합체성 항체는 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제2 중쇄 및 제2 Fc 도메인을 포함하는 제2 불변 중쇄를 포함하는 제2 단량체를 추가로 포함한다. 이중이합체성 항체는 STEAP1에 결합하는 2개의 동일한 Fab를 형성하기 위해 중쇄와 회합하는 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 공통 경쇄를 추가로 사용한다. 이 형식은 때때로 본원에서 1개의 표적 항원에 대한 2가 결합으로 인해 "XmAb²⁺¹" 형식이라 칭해진다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명의 이중이합체성 항체는 효율적인 항체 제조를 제공하는 형식에서 CD3에 대한 1가 결합 및 STEAP1에 대한 2가 결합의 이점을 제공한다.

[0056] 하기 추가로 기재된 것처럼, 이중이합체성 항체는 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체, 추가의 Fc 변이체 등을 제조하기 위해 돌연변이체를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 다양한 양태에서, 제1 및 상기 제2 Fc 도메인은 S364K/E357Q:L368D/K370S; L368D/K370S:S364K; L368E/K370S:S364K; T411T/E360E/Q362E:D401K; L368D/K370S:S364K/E357L 및 K370S:S364K/E357Q로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 치환의 세트를 갖는다.

[0057] 본 발명의 XmAb²⁺¹ 이중이합체성 항체 형식의 예시는 도 1에 제공된다. scFv 도메인 및 2개의 Fab 부분의 제공은 3개의 항원 결합 도메인을 형성하고, 여기서 2개의 단량체의 Fab 부분은 STEAP1에 결합하고, scFv 도메인은 CD3에 결합한다. scFv 도메인은 Fc 도메인과 단량체 중 1개의 CH1-Fv 영역 사이에 삽입된다.

[0058] 이중이합체성 항체는 바람직하게는 IgG 클래스의 것이고, 이는 비제한적인 예로서 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함하는 몇 개의 하위종류를 갖고, 단 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE가 또한 고려된다. 항체는 또한 이소형 및/또는 하위종류의 하이브리드를 포함할 수 있음이 이해되어야 한다. 예를 들어, 참고로 포함되는 미국 특허 공개 제2009/0163699호에서 기재된 IgG1/G2 하이브리드의 pI 조작은 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0059] 본 발명의 이중이합체를 생성하기 위해 사용될 수 있는 다수의 기전이 있다. 또한, 당업자에 의해 이해되고 하기 보다 완전히 기재된 것처럼, 이 기전은 높은 이중이합체화를 보장하도록 조합될 수 있다.

[0060] 하나의 기전이 일반적으로 당해 분야에서 이중이합체성 형성을 선호하고 동중이합체성 형성을 피하도록 입체 영

항을 생성하는 아미노산 조작을 지칭하며 "노브 및 홀"("KIH")을 참조하고, 또한 선택적으로 사용될 수 있고; 이는 때때로 미국 특허 공보 제20130205756호, 문헌[Ridgway et al., Protein Engineering 9(7):617 (1996); Atwell et al., J. Mol. Biol. 1997 270:26]; 및 미국 특허 제8,216,805호(특히 이중이합체성 항체 생성의 개시내용과 관련하여 이들은 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 것처럼 "노브 및 홀"이라 칭해진다. 또한, 문헌[Merchant et al., Nature Biotech. 16:677 (1998)]에 기재된 것처럼, 이 "노브 및 홀" 돌연변이체는 이중이합체화에 대한 형성을 왜곡시키기 위해 디설파이드 결합과 조합될 수 있다. 돌연변이체의 예는, 하기 개략된 바와 같은 pI 변이체를 포함하는 다른 이중이합체화 변이체와 특히 조합된, T366W와 쌍 지어진 T366S/L368A/Y407V, 및 브리징 디설파이드를 갖는 이 변이체, T366W/S354C와 쌍 지어진 T366S/L368A/Y407V/Y349C를 포함한다.

[0061] 이중이합체의 생성에 사용되는 추가의 기전은 때때로 문헌[Gunasekaran et al., J. Biol. Chem. 285(25):19637 (2010)](그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 것처럼 "정전기 스티어링"이라 칭해진다. 이는 때때로 본원에서 "전하 쌍"이라 칭해진다. 이 구현예에서, 정전기학은 이중이합체화를 향한 형성을 왜곡시키도록 사용된다. 당업자가 이해하는 것처럼, 이들은 또한 pI 및 이에 따라 정제에 효과를 미칠 수 있고, 따라서 일부 경우에 또한 pI 변이체라 여겨질 수 있다. 그러나, 이들이 이중이합체화를 강제하도록 생성되고 정제 도구로서 사용되지 않으므로, 이들은 "입체 변이체"로 분류된다. 이들은 D221R/P228R/K409R과 쌍 지어진 D221E/P228E/L368E(즉, 이들은 단량체 대응 세트임) 및 C220R/E224R/P228R/K409R과 쌍 지어진 C220E/P228E/368E를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 프레임워크 영역의 일부 구현예에서, 220번 돌연변이체는 중쇄 및 경쇄 디설파이드 형성에 더 이상 필요하지 않는 시스테인을 제거한다. "입체 변이체"는 본 발명의 선택적인 구현예이다.

[0062] 이중이합체성 단백질의 정제를 용이하게 할 수 있는 여러 기전이 있고; 하나는 pI 변이체의 사용에 의존하여서, 각각의 단량체가 상이한 pI를 가져서 A-A, A-B 및 B-B 이합체성 단백질의 등전위성 정제를 허용한다. 대안적으로, 분리는 크기에 기초하여 수행될 수 있다. 일반적으로 하기에 개략된 것처럼 동종이합체에 비해 이중이합체의 형성을 또한 "왜곡"시킬 수 있다. 따라서, 입체 이중이합체화 변이체 및 pI 또는 전하 쌍 변이체의 조합은 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있다. 추가로, scFv는, 정제 목적을 위해 추가의 pI 부스트를 제공하는, 하전된 scFv 링커(양성 또는 음성)를 포함할 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 본 발명이 하전된 scFv 링커를 갖는 왜곡 변이체(및 본원에 기재된 Fc, FcRn 및 KO 변이체의 조합)의 사용을 또한 제공하지만, 일부 트리플 F 형식은 바로 하전된 scFv 링커에 의해 추가의 pI 조정 없이 유용하다.

[0063] 분리 기전으로서 pI를 사용하는 구현예에서, 아미노산 변이체는 단량체 폴리펩타이드의 하나 또는 둘 다로 도입될 수 있고; 즉 단량체(본원에서 단순함을 위해 "단량체 A"라 칭함) 중 하나의 pI는 단량체 B로부터 조작될 수 있거나, 단량체 A 및 B 변화 둘 다는 변할 수 있고, 단량체 A의 pI는 증가하고 단량체 B의 pI는 감소한다. 단량체 중 어느 하나 또는 둘 다의 pI 변화는 하전된 잔기의 제거 또는 부가(예를 들어, 천연 아미노산은 양으로 또는 음으로 하전된 아미노산 잔기에 의해 예를 들어 글리신에서 글루탐산으로 대체됨), 양 또는 음으로부터의 하전된 잔기의 반대의 전하로의 변화(예를 들어, 아스파르트산에서 리신), 또는 하전된 잔기의 중성 잔기로의 변화(예를 들어, 전하 소실; 리신에서 세린)에 의해 수행될 수 있다. 또한, 본원에서 이중이합체성 항체의 생성에 사용하기에 적합한 pI 변이체는 아이소타입인 것, 예를 들어 상당한 면역원성을 도입함이 없이 pI가 변화도록 상이한 IgG 아이소타입으로부터 pI 변이체를 불러오는 것이고; 미국 특허 공보 제20140288275호(그 전체가 본원에 참고로 포함됨)로부터의 도 29를 참조한다.

[0064] 따라서, 일 구현예는 이중이합체가 동종이합체로부터 분리될 수 있도록 단량체 중 적어도 하나에서 pI의 충분한 변화의 생성을 제공한다. 이는 "야생형" 중쇄 불변 영역 및 pI를 증가시키거나 감소시키도록(wt A+B 또는 wt A-B), 또는 하나의 영역을 증가시키고 다른 영역을 감소시킴으로써(A+ -B- 또는 A- B+) 조작된 변이체 영역을 사용하여 달성될 수 있다. 이 논의에서 어떤 단량체가 scFv를 포함하는지 및 Fab를 포함하는지는 중요하지 않음에 유의해야 한다. pI 변이체의 사용과 연관된 도식은 미국 특허 제9,822,186호(특히 이중이합체성 항체 변이체 및 항-CD3 서열의 토의와 관련하여 그 전체가 본원에 참고로 포함됨)의 도 34에 도시되어 있다. pI 변이체는 변이체의 효과가 상이한 Fv 영역을 갖는 상이한 항체로 용이하게 이동하고 매우 안정하다는 점에서 "플러그 및 플레이" 형식에서 왜곡 변이체와 조합될 수 있다.

[0065] 따라서, 일반적으로, 본 발명의 양태는 단량체 중 하나 또는 둘 다로 아미노산 치환("pI 변이체" 또는 "pI 치환")을 혼입함으로써 "pI 이중이합체"(즉, "pI 항체")를 형성하기 위해 항체의 단량체의 둘 다가 아니면 이의 적어도 하나의 등전점(pI)의 변경에 관한 항체의 불변 영역에서의 아미노산 변이체를 포함한다. 2개의 동종이합체로부터의 이중이합체의 분리는 2개의 단량체의 pI가 0.1 pH 단위만큼 적게, 예를 들어 0.2, 0.3, 0.4 및 0.5

이상의 pH의 차이로 변하면 달성될 수 있다.

- [0066] 원하는 분리를 달성하기 위해 각각의 또는 둘 다의 단량체(들)에 포함되는 pI 변이체의 수는 부분적으로 scFv 및 Fab(들)의 출발 pI에 따라 달라질 것이다. 즉, 어떤 단량체를 조작할지 또는 어떤 "방향"인지(예를 들어, 더 양성 또는 더 음성)를 결정하기 위해, 2개의 표적 항원의 Fv 서열은 계산되고 이로부터 결정이 이루어진다. 당해 분야에 공지된 것처럼, 상이한 Fv는 이용되는 상이한 출발 pI를 가질 것이다. 일반적으로, pI는 각각의 단량체의 총 pI 차이가 적어도 약 0.1 log이도록 조작되고, 0.2 내지 0.5가 바람직하다.
- [0067] 게다가, 일부 경우에 (형식에 따라) 이중이합체는 크기(예를 들어, 분자량)에 기초하여 동종이합체로부터 분리될 수 있다. 예를 들어, 도 18a-도 18i의 일부 구현예에 도시된 것처럼, 일부 형식은 상이한 크기를 갖는 동종이합체 및 이중이합체를 생성시킨다(예를 들어, 병 오프너에 대해, 하나의 동종이합체는 "이중 scFv" 형식이고, 하나의 동종이합체는 표준 항체이고, 이중이합체는 하나의 Fab 및 하나의 scFv를 가진다). 또한, 도 18a-도 18i에 도시된 것처럼, 일부 항원이 2개로 결합될 수 있다(예를 들어, 단일 항원에 대한 2개의 항원 결합 부위). 이해되는 것처럼, Fab 및 scFv의 임의의 조합이 원하는 결과 및 조합을 달성하기 위해 사용될 수 있다.
- [0068] pI 변이체가 중쇄(들)의 불변 영역(들)을 사용하여 이중이합체화를 달성하도록 사용되는 경우, 항체를 포함하는 다중특이적 단백질을 설계하고 정제하기 위한 보다 모듈식의 접근법이 제공된다. 따라서, 일부 구현예에서, 이중이합체화 변이체(왜곡 및 정제 이중이합체화 변이체를 포함)는 가변 영역에 포함되지 않아서, 각각의 개별 항체가 조작되어야 한다. 또한, 일부 구현예에서, 상당한 면역원성을 도입하지 않으면서 pI가 변하도록 상이한 IgG 아이소타입으로부터 pI 변이체를 불러와서 pI 변이체로부터 생긴 면역원성의 가능성이 상당히 감소된다. 따라서, 해결되어야 하는 추가의 문제는 임의의 특정 위치에서 비인간 잔기의 최소화 또는 회피와 같은 높은 인간 서열 함량을 갖는 낮은 pI 불변 도메인의 설명이다.
- [0069] pI 조작으로 발생할 수 있는 부이익은 또한 혈청 반감기의 연장 및 FcRn 결합의 증가이다. 즉, 미국 특허 공보 제20120028304호(그 전체가 참고로 포함됨)에 기재된 것처럼, 항체 불변 도메인(항체 및 Fc 융합에서 발견되는 것을 포함)의 pI의 저하는 생체내 더 긴 혈청 보유로 이어질 수 있다. 혈청 반감기의 증가를 위한 이 pI 변이체는 또한 정제를 위해 pI 변화를 용이하게 한다.
- [0070] 본 발명의 이중이합체성 융합 단백질은 일반적으로 도 18a-도 18i에 도시된 바대로 다양한 입체구성을 취할 수 있다. 일부 도면은 "단일 말단" 입체구성을 도시하는데, 여기서 분자의 하나의 "아암"에 대한 하나의 유형의 특이성이 있고, 다른 "아암"에 상이한 특이성이 있다. 다른 도면은 "이중 말단" 입체구성을 도시하는데, 여기서 분자의 "상부"에 대한 적어도 하나의 유형의 특이성이 있고, 분자의 "하부"에 하나 이상의 상이한 특이성이 있다. 본 발명에 사용되는 하나의 이중이합체성 스캐폴드는 도 18a에 도시되고 상기 기재된 것처럼 "트리플 F" 또는 "병 오프너" 스캐폴드 형식이다. "트리플 F" 형식에 여러 명확한 이점이 있다. 2개의 scFv 작제물에 의존하는 항체 유사체는 대개 안정성 및 응집 문제를 갖는데, 이는 "규칙적인" 중쇄 및 경쇄 페어링의 첨가에 의해 본원에 기재된 작제물에 의해 완화될 수 있다. 또한, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄에 의존하는 형식과 반대로, 중쇄 및 경쇄의 부정확한 페어링(예를 들어, 경 2와 페어링되는 중 1 등)에 의한 문제가 없다. 추가의 유용한 항원 결합 단백질 형식은 하기 기재되어 있다.
- [0071] 다양한 양태에서, 이중이합체성 항체의 scFv는 본원에 기재된 항-CD3 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 다양한 양태에서, scFv는 서열 번호 170을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 171을 포함하는 vhCDR2, 서열 번호 172를 포함하는 vhCDR3, 서열 번호 174를 포함하는 vlCDR1, 서열 번호 175를 포함하는 vlCDR2 및 서열 번호 176을 포함하는 vlCDR3을 포함한다. 예를 들어, scFv는 선택적으로 서열 번호 169의 가변 중 영역 및 서열 번호 173의 가변 경 영역을 포함한다. 다양한 양태에서, scFv는 서열 번호 44의 서열을 포함한다.
- [0072] 일부 구현예에서, scFv는 도 19에 도시된 아미노산 서열, 예를 들어 서열 번호 44에 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 도 19에 도시된 서열은 상이한 친화도의 항원 결합 도메인을 제공한다. 일부 표시에서, 더 강한 친화도가 바람직할 수 있지만, 다른 표시에서, 더 적은 친화도가 사용될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서 본 발명은 CD3에 대한 "강한" 또는 "높은 친화도" 결합제인 항-CD3 항원 결합 도메인을 포함하는 이중이합체성 항체를 제공한다(예를 들어, 하나의 예는 H1.30_L1.47(선택적으로 적절한 바대로 하전된 링커를 포함)로 도시된 중 및 경 가변 도메인임). 다른 구현예에서, 본 발명은 CD3에 대한 "저" 또는 "더 낮은 친화도" 결합제인 항-CD3 항원 결합 도메인을 포함하는 이중이합체성 항체를 제공한다.
- [0073] 전형적인 scFv 링커는 당해 분야에 잘 공지되어 있고, 일반적으로 10개 내지 25개의 아미노산 길이이고, 글리신 및 세린을 포함한다. "하전된 scFv 링커"에 의해 적어도 하나의 scFv를 포함하는 이중이합체성 항체의 생성 및

정제에 사용하기 위한 하전된 아미노산을 사용하는 scFv 링커가 의도된다. 적합한 하전된 scFv 링커는 도 8a, 도 8b 및 도 19에 도시되어 있지만, 다른 것들이 사용될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 맥락에서의 사용에 고려되는 하전된 scFv 링커는 전통적으로 사용된 (GGGGS)₃₋₅(서열 번호 179) 서열(음성 또는 양성)과 같은 표준의 비하전된 scFv 링커와 비교하여 3 내지 8의 전하 변화를 갖는다(3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 모두가 가능). 하전된 scFv는 선택적으로 IRPRAIGGSKPRVA(서열 번호 145), GKGSGKGSGKGGS(서열 번호 146), GKGSGKGSGKGGS(서열 번호 147), GKGSGKGSGKGGS(서열 번호 148), GKGSGKGSGKGGS(서열 번호 149), GKGSGKGSGKGGS(서열 번호 150), GKPGSGKPGSGKPGS(서열 번호 151), GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS(서열 번호 152), 또는 GKGSGKGSGKGSGKGSGKGS(서열 번호 153)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, scFv는 아미노산 서열 GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS(서열 번호 152)를 포함한다.

[0074] 예시적인 양태에서, scFv는 본원에 제공된 임의의 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 약 90% 초과(예를 들어, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%)의 서열 동일성을 갖는 CDR 서열, 가변 영역 서열, scFv 링커 서열 또는 scFv 서열(예를 들어, 서열 번호 4-6, 8-10, 11-17, 21, 23-25, 27-29, 30-35, 170-173 및 174-176 중 임의의 하나 이상의 CDR 서열, 서열 번호 3, 7, 22, 26, 41, 42, 45, 46, 49, 50, 53, 54, 57, 58, 61, 62, 65, 66, 69, 70, 73, 74, 77, 78, 81, 82, 85, 86, 89, 90, 93, 94, 97, 98, 101, 102, 105, 106, 109, 110, 113, 114, 117, 118, 121, 122, 125, 126, 129, 130, 133, 134, 137, 138, 141, 142, 169, 173 및 182-186 중 임의의 하나 이상의 가변 영역 서열; 서열 번호 143-168 중 어느 하나의 scFv 링커 서열, 및/또는 서열 번호 19, 20, 38, 40, 43, 44, 47, 48, 51, 52, 55, 56, 59, 60, 63, 64, 67, 68, 71, 72, 75, 76, 79, 80, 83, 84, 87, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 100, 104, 104, 107, 108, 111, 112, 115, 116, 119, 120, 123, 124, 127, 128, 131, 132, 135, 136, 139 및 140 중 어느 하나의 scFv 서열)을 포함한다. 예를 들어, scFv는 1개 또는 2개의 아미노산 치환을 포함함을 제외하고 서열 번호 4-6, 8-10, 11-17, 21, 23-25, 27-29, 30-35, 170-173 및 174-176 중 임의의 하나 이상에 기재된 CDR 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 다양한 양태에서, scFv는 서열 번호 3, 7, 22, 26, 41, 42, 45, 46, 49, 50, 53, 54, 57, 58, 61, 62, 65, 66, 69, 70, 73, 74, 77, 78, 81, 82, 85, 86, 89, 90, 93, 94, 97, 98, 101, 102, 105, 106, 109, 110, 113, 114, 117, 118, 121, 122, 125, 126, 129, 130, 133, 134, 137, 138, 141, 142, 169, 173 또는 182-186과 관련하여 변형된 가변 영역 서열을 포함할 수 있고, 여기서 변형은 CDR 서열 밖에 있다.

[0075] 이중이합체성 항체의 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 다양한 양태에서 본원에 기재된 항-STEAP1 CDR 또는 가변 영역 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 이중이합체성 항체의 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 14를 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 15 또는 서열 번호 21을 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 16을 포함하는 vhCDR3을 포함하고; 가변 경 도메인은 서열 번호 11을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 12를 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 13을 포함하는 vLCDR3을 포함한다. 대안적으로, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 33을 포함하는 vhCDR1, 서열 번호 34를 포함하는 vhCDR2 및 서열 번호 35를 포함하는 vhCDR3을 포함하고; 가변 경 도메인은 서열 번호 30을 포함하는 vLCDR1, 서열 번호 31을 포함하는 vLCDR2 및 서열 번호 32를 포함하는 vLCDR3을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 182 또는 서열 번호 184를 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 183을 포함한다. 대안적으로, 제1 가변 중 도메인 및 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 185를 포함하고, 가변 경 도메인은 서열 번호 186을 포함한다.

[0076] 본 발명의 다양한 양태에서, 이중이합체성 항체는 a) 서열 번호 19 또는 20의 서열을 포함하는 제1 단량체, 서열 번호 18의 서열을 포함하는 제2 단량체 및 서열 번호 17의 서열을 포함하는 공통 경쇄; 또는 b) 서열 번호 38의 서열을 포함하는 제1 단량체, 서열 번호 37의 서열을 포함하는 제2 단량체 및 서열 번호 36의 서열을 포함하는 공통 경쇄를 포함한다.

[0077] 본 발명의 다양한 양태에서, 이중이합체성 항체는 서열 번호 202 또는 207의 서열을 포함하는 제1 단량체, 서열 번호 201 또는 203의 서열을 포함하는 제2 단량체 및 서열 번호 200의 서열을 포함하는 공통 경쇄(예를 들어, 서열 번호 202의 서열을 포함하는 제1 단량체, 서열 번호 201의 서열을 포함하는 제2 단량체 및 서열 번호 200의 서열을 포함하는 경쇄; 또는 서열 번호 207의 서열을 포함하는 제1 단량체, 서열 번호 203의 서열을 포함하는 제2 단량체 및 서열 번호 200의 서열을 포함하는 경쇄)를 포함한다. 대안적으로, 이중이합체성 항체는 서열 번호 206의 서열을 포함하는 제1 단량체, 서열 번호 205의 서열을 포함하는 제2 단량체 및 서열 번호 204의 서열을 포함하는 공통 경쇄를 포함할 수 있다.

[0078] 예시적인 양태에서, 제1 및/또는 제2 가변 중 도메인은 본원에 제공된 임의의 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 약 90% 초과(예를 들어, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%)의 서열 동일성을 갖는 CDR 서열 또는 가변 영역 서열(예를 들어, 서열 번호 4-6, 14-17, 21, 23-25, 33-35 및 170-172 중 임의의 하나 이상의 CDR 서열 또는 서열 번호 3, 22, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 169, 182, 184 및 185 중 임의의 하나 이상의 가변 영역 서열)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 및/또는 제2 가변 중 도메인은 1개 또는 2개의 아미노산 치환을 포함함을 제외하고 서열 번호 4-6, 14-17, 21, 23-25, 33-35 및 170-172 중 임의의 하나 이상에 기재된 CDR 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 다양한 양태에서, 제1 및/또는 제2 가변 중 도메인은 서열 번호 3, 22, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 169, 182, 184 또는 185와 관련하여 변형된 가변 영역 서열을 포함할 수 있고, 여기서 변형은 CDR 서열 밖에 있다. 유사하게, 가변 경 도메인은 다양한 양태에서 본원에 제공된 임의의 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 약 90% 초과(예를 들어, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%)의 서열 동일성을 갖는 CDR 서열 또는 가변 영역 서열(예를 들어, 서열 번호 8-10, 11-13, 27-29, 30-32 및 174-176 중 임의의 하나 이상의 CDR 서열 또는 서열 번호 7, 26, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 173, 183 및 186 중 임의의 하나의 가변 영역 서열)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 가변 경 도메인은 1개 또는 2개의 아미노산 치환을 포함함을 제외하고 서열 번호 8-10, 11-13, 27-29, 30-32 및 174-176 중 임의의 하나 이상에 기재된 CDR 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 다양한 양태에서, 가변 경 도메인은 서열 번호 7, 26, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 173, 183 또는 186과 관련하여 변형된 가변 영역 서열을 포함할 수 있고, 여기서 변형은 CDR 서열 밖에 있다. 원하는 경우, 제1 단량체는 본원에 제공된 임의의 서열(서열 번호 19, 20, 38, 202, 206 또는 207)과 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 약 90% 초과(예를 들어, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있고; 제2 단량체는 본원에 제공된 임의의 서열(서열 번호 18, 199 또는 37; 또는 서열 번호 202, 207 또는 206)과 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 약 90% 초과(예를 들어, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있고; 그리고/또는 공통 경쇄는 본원에 제공된 임의의 서열(서열 번호 17, 36, 200 또는 204)과 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 약 90% 초과(예를 들어, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0079] 일부 구현예에서, 전장 이중이합체성 항체를 사용한다. "전장"이란 본원에 개략된 바와 같은 하나 이상의 변형을 포함하는 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 항체의 자연적 생물학적 형태를 구성하는 구조가 의도된다. 본 발명의 이중이합체성 항체는 단일클론, 합성, 키메라, 및/또는 인간화될 수 있다. 이중이합체성 항체의 맥락에서의 항원 결합 항체 단편은 pI 조작과 같이 이중이합체를 제조하기 위해 조작될 수 있는 적어도 하나의 불변 도메인을 함유한다. 다른 항체 단편은 pI 조작된 본 발명의 CH1, CH2, CH3, 힌지 및 CL 도메인 중 하나 이상을 함유하는 것을 포함한다. 예를 들어, Fc 융합은 다른 단백질에 융합된 Fc 영역(CH2 및 CH3, 선택적으로 힌지 영역과)의 융합이다. 다수의 Fc 융합은 당해 분야에 공지되어 있고, 본 발명의 이중이합체화 변이체의 첨가에 의해 개선될 수 있다. CH1; CH1, CH2 및 CH3; CH2; CH3; CH2 및 CH3; CH1 및 CH3을 포함하는 항체 융합이 이루어질 수 있는데, 이들의 임의의 것 또는 모두는 본원에 기재된 이중이합체화 변이체의 임의의 조합을 사용하여 선택적으로 힌지 영역으로 이루어질 수 있다.

[0080] 본 발명의 이중이합체성 항체를 포함하는 항원 결합 단백질은 일반적으로 단리되거나 재조합이다. 본원에 기재된 이중이합체성 항체의 전부 또는 일부를 암호화하는 핵산, 벡터 및 숙주 세포는 본원에 기재되어 있고, 본 발명의 부분으로 고려된다.

[0081] 항체 구조/Fc 영역 변형

[0082] 본 발명은 야생형 항체 서열에 대해 아미노산 변형을 갖는 변형된 Fc 변이체를 갖는 항체를 포함한다. 변이체는 이들을 구성하는 아미노산 변형에 따라 정의된다. 따라서, 예를 들어, N434S 또는 434S는 모 Fc 폴리펩타이드에 대한 434번 위치에서의 치환 세린을 갖는 Fc 변이체이고, 여기서 넘버링은 EU 지수에 따른다. 마찬가지로, M428L/N434S는 모 Fc 폴리펩타이드에 대한 치환 M428L 및 N434S를 갖는 Fc 변이체를 정의한다. 야생형 아미노산의 정체는 비규정될 수 있고, 이 경우에 상기 언급된 변이체는 428L/434S라 칭한다. 치환이 제공된 순서는 임의

이고, 즉 예를 들어 428L/434S는 M428L/N434S와 동일한 Fc 변이체이고, 기타 등등이다. 변형은 부가, 결실 또는 치환일 수 있다. 치환은 자연 발생 아미노산 및 일부 경우에 합성 아미노산을 포함할 수 있다. 예는 미국 특허 제6,586,207호; 미국 공보 제20040214988호; 국제 특허 공보 WO 98/48032호, WO 03/073238호, WO 05/35727A2호 및 WO 05/74524A2호; 문헌[J. W. Chin et al., (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027; J. W. Chin, & P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1135-1137; J. W. Chin, et al., (2002), PNAS United States of America 99:11020-11024; 및 L. Wang, & P. G. Schultz, (2002), Chem. 1-10](이들은 모두 그 전체가 참고로 포함됨)을 포함한다.

[0083] 항체 및 다른 항원 결합 단백질과 관련된 본 발명에 기재된 모든 위치에 대해, 달리 기술되지 않는 한, 아미노산 위치 넘버링은 EU 지수에 따른다. EU 지수 또는 카밧에서와 같은 EU 지수 또는 EU 넘버링 체계는 EU 항체의 넘버링을 지칭한다(Edelman et al., 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63:78-85, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 예를 들어, 각각의 가변 중 영역(VH) 및 가변 경 영역(VL)이 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4의 순서로 아미노 말단에서 카복시 말단으로 배열된 3개의 초가변 영역("상보성 결정 영역", "CDR") 및 4개의 FR로 구성된다고 이해된다. 초가변 영역은 일반적으로 경쇄 가변 영역에서의 아미노산 약 24-34번 잔기(LCDR1; "L"은 경쇄를 나타냄), 50-56번 잔기(LCDR2) 및 89-97번 잔기(LCDR3) 및 중쇄 가변 영역에서의 대략 약 31-35B(HCDR1; "H"는 중쇄를 나타냄), 50-65(HCDR2), 및 95-102(HCDR3)로부터의 아미노산 잔기; Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) 및/또는 초가변 루프를 형성하는 잔기(예를 들어, 경쇄 가변 영역에서의 26-32번 잔기(LCDR1), 50-52번 잔기(LCDR2) 및 91-96번 잔기(LCDR3) 및 중쇄 가변 영역에서의 26-32번 잔기(HCDR1), 53-55번 잔기(HCDR2) 및 96-101번 잔기(HCDR3); Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917)를 포함한다.

[0084] CDR의 정확한 넘버링 및 배치가 상이한 넘버링 시스템 중에 다를 수 있다고 당업자에 의해 이해될 것이다. 그러나, 가변 중 서열 및/또는 가변 경 서열의 개시가 연관된 (고유) CDR의 개시를 포함한다고 이해되어야 한다. 따라서, 각각의 가변 중 영역의 개시는 vhCDR(예를 들어 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3)의 개시이고, 각각의 가변 경 영역의 개시는 vlCDR(예를 들어 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3)의 개시이다. CDR 넘버링의 유용한 비교는 하기한 바와 같고, 문헌[Lafranc et al, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77 (2003)]을 참조한다:

	카밧+ 쵸티아	IMGT	카밧	AM	쵸티아	콘택트
vhCDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
vhCDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
vhCDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
vlCDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
vlCDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
vlCDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

[0085]

[0086] 본 명세서에 걸쳐, 카밧 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인에서의 잔기(대략, 경쇄 가변 영역의 1-107번 잔기 및 중쇄 가변 영역의 1-113번 잔기)를 언급할 때 사용된다(예를 들어, 상기 카밧 등의 (1991) 문헌).

[0087] 각각의 사슬의 카복시 말단부는 효과기 기능을 주로 담당하는 불변 영역을 정의한다. Kabat 등은 중쇄 및 경쇄의 가변 영역의 많은 1차 서열을 수집하였다. 서열의 보존 정도에 기초하여, 이들은 개별 1차 서열을 CDR 및 프레임워크로 분류하고, 이의 목록을 만들었다(문헌[SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th edition, NIH publication, No. 91-3242, E.A. Kabat et al.](그 전체가 참고로 포함됨) 참조).

[0088] 면역글로불린의 IgG 하위분류에서, 중쇄에 여러 면역글로불린 도메인이 있다. 본원에서 "면역글로불린(Ig) 도메인"에 의해 구별되는 3차 구조를 갖는 면역글로불린의 영역이 의도된다. 불변 중(CH) 도메인 및 힌지 도메인을 포함하는 중쇄 도메인이 관심 있다. IgG 항체의 맥락에서, IgG 아이소타입은 각각 3개의 CH 영역을 갖는다. 따라서, IgG의 맥락에서의 "CH" 도메인은 하기와 같다: "CH1"은 카밧에서처럼 EU 지수에 따라 118-220번 위치를 지칭한다. "CH2"는 카밧에서처럼 EU 지수에 따라 237-340번 위치를 지칭하고, "CH3"은 카밧에서처럼 EU 지수에 따라 341-447번 위치를 지칭한다. 본원에 도시되고 하기에 기재된 것처럼, pI 변이체는 CH 영역 중 하나 이상, 및 하기 기재된 힌지 영역에 있을 수 있다. 다양한 양태에서, 본원에 도시된 서열은 CH1 영역, 118번 위치에서 시작하고; 가변 영역은 언급된 것을 제외하고는 포함되지 않는다.

[0089] 중쇄의 Ig 도메인의 다른 유형은 힌지 영역이다. 본원에서 "힌지" 또는 "힌지 영역" 또는 "항체 힌지 영역" 또는 "면역글로불린 힌지 영역"에 의해 항체의 제1 불변 도메인과 제2 불변 도메인 사이의 아미노산을 포함하는 가요성 폴리펩타이드가 의도된다. 구조적으로, IgG CH1 도메인은 EU 220번 위치에서 끝나고, IgG CH2 도메인은

EU 237번 잔기 위치에서 시작한다 따라서 IgG에 대해 항체 힌지는 221번 위치(IgG1에서의 D221) 내지 236번 위치(IgG1에서의 G236)를 포함하도록 본원에서 정의되고, 여기서 넘버링은 카밧에서처럼 EU 지수에 따른다. 일부 구현예에서, 예를 들어 Fc 영역의 맥락에서, 하부 힌지가 포함되는데, "하부 힌지"는 일반적으로 226번 또는 230번 위치를 지칭한다. 본원에 기술된 것처럼, pI 변이체는 또한 힌지 영역에서 이루어질 수 있다.

[0090] 본원에 사용된 바대로 "Fc" 또는 "Fc 영역" 또는 "Fc 도메인"에 의해 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인 및 일부 경우에 힌지의 부분을 제외하고 항체의 불변 영역을 포함하는 폴리펩타이드가 의도된다. 따라서 Fc는 IgA, IgD, 및 IgG의 마지막 2개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, IgE 및 IgM의 마지막 3개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 및 이들 도메인에 N 말단인 가요성 힌지를 지칭한다. IgA 및 IgM의 경우, Fc는 J 사슬을 포함할 수 있다. IgG에 대해, Fc 도메인은 면역글로불린 도메인 C γ 2 및 C γ 3(C γ 2 및 C γ 3) 및 C γ 1(C γ 1)과 C γ 2(C γ 2) 사이의 하부 힌지 영역을 포함한다. Fc 영역의 경계가 변할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 보통 카복실-말단에 대한 잔기 C226 또는 P230을 포함하도록 정의되고, 여기서 넘버링은 카밧에서처럼 EU 지수에 따른다.

[0091] 아미노산 변이체는 추가의 기능성을 부가하도록 본 발명의 항원 결합 단백질(예를 들어, 이중특이적 항체)로 도입될 수 있다. 예를 들어, Fc 영역 내의 아미노산 변화는 증가된 ADCC 또는 CDC(예를 들어, Fc γ 수용체에 대한 변경된 결합)를 촉진하기 위해, (예를 들어, ADC에 대한) 독소 및 약물의 추가의 수율을 허용하거나 증가시키기 위해서뿐만 아니라, FcRn에 대한 결합을 증가시키기 위해 그리고/또는 생성된 분자의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 (하나의 단량체 또는 둘 다에) 추가될 수 있다. 아미노산 서열을 변화시켜 조정될 수 있는 효과기 기능은 ADCC, ADCP 및 CDC를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본원에 개략된 임의의 및 모든 변이체는 선택적으로 및 독립적으로 다른 변이체와 조합될 수 있다.

[0092] "FcRn" 또는 "신생 Fc 수용체"에 의해 IgG 항체 Fc 영역에 결합하고 적어도 부분적으로 FcRn 유전자에 의해 암호화된 단백질이 의도된다. FcRn은 비제한적인 예로서 인간, 마우스, 래트, 토끼 및 원숭이를 포함하는 임의의 유기체 유래일 수 있다. 당해 분야에 공지된 것처럼, 기능적 FcRn 단백질은 종종 중쇄 및 경쇄라 칭하는 2개의 폴리펩타이드를 포함한다. 경쇄는 베타-2-마이크로글로불린이고, 중쇄는 FcRn 유전자에 의해 암호화된다. 본원에 달리 기술되지 않는 한, FcRn 또는 FcRn 단백질은 FcRn 중쇄와 베타-2-마이크로글로불린의 복합체를 지칭한다. 다양한 FcRn 변이체는 FcRn 수용체에 대한 결합을 증가시키고, 일부 경우에 혈청 반감기를 증가시키기 위해 사용된다. FcRn 수용체에 대한 결합 증가 및 상응하는 혈청 반감기 증가를 부여하는 Fc 변이체는 434A, 434S, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 436I 또는 V/434S, 436V/428L, 252Y, 252Y/254T/256E 및 259I/308F/428L을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 명확성을 위해, 각각의 중쇄가 상이하므로, FcRn 변이체(및 Fc 변이체)는 단량체의 하나 또는 둘 다에 있을 수 있다.

[0093] 기능적 변이체의 다른 범주는 "Fc γ 절제 변이체" 또는 "Fc 녹아웃(FcKO 또는 KO) 변이체"이다. 이들 구현예에서, 일부 치료학적 분야에 대해, 추가의 작용 기전을 피하기 위해 하나 이상의 또는 모든 Fc γ 수용체(예를 들어, Fc γ R1, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa 등)에 대한 Fc 도메인의 일반 결합을 감소시키거나 제거하는 것이 바람직하다. "Fc 감마 수용체", "Fc γ R" 또는 "Fc감마R"에 의해 IgG 항체 Fc 영역에 결합하고 Fc γ R 유전자에 의해 암호화된 단백질의 패밀리의 임의의 구성원이 의도된다. 인간에서 이 패밀리는 동형단백질 Fc γ RIa, Fc γ RIb 및 Fc γ RIc를 포함하는 Fc γ RI(CD64); 동형단백질 Fc γ RIIa(알로타입 H131 및 R131 포함), Fc γ RIIb(Fc γ RIIb-1 및 Fc γ RIIb-2 포함) 및 Fc γ RIIc를 포함하는 Fc γ RII(CD32); 및 동형단백질 Fc γ RIIIa(알로타입 V158 및 F158 포함) 및 Fc γ RIIIb(알로타입 Fc γ RIIb-NA1 및 Fc γ RIIb-NA2 포함)를 포함하는 Fc γ RIII(CD16)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다(Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65, 그 전체가 참고로 포함됨). Fc γ R은 비제한적인 예로서 인간, 마우스, 래트, 토끼 및 원숭이를 포함하는 임의의 유기체 유래일 수 있다. 마우스 Fc γ R은 Fc γ RI(CD64), Fc γ RII(CD32), Fc γ RIII(CD16) 및 Fc γ RIII-2(CD16-2)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 많은 구현예에서, ADCC 활성을 제거하거나 상당히 감소시키기 위해 Fc γ RIIIa 결합을 절제하는 것이 일반적으로 바람직하다. 미국 특허 제9,822,186호의 도 36은 야생형 안정성을 보유하지만 모든 Fc γ R 결합을 제거하는 Fc 녹아웃(또는 절제 변이체)의 사용을 도시한다.

[0094] 대표적인 절제 변이체는 G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 및 E233P/L234V/L235A/G236del로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다. 본원에 언급된 절제 변이체가 Fc γ R 결합을 절제하지만 일반적으로 FcRn 결합을 절제하지 않음에 유의해야 한다.

[0095] 당해 분야에 공지된 것처럼, 인간 IgG1의 Fc 도메인은 F γ 수용체에 대한 가장 높은 결합을 갖고, 따라서 이중 이합체성 항체의 골격에서의 불변 도메인(또는 Fc 도메인)이 IgG1일 때 절제 변이체가 사용될 수 있다. IgG1 배

경에서의 절제 변이체에 대안적으로 또는 부가적으로, (일반적으로 A 또는 S에 대한) 글리코실화 297번 위치에서의 돌연변이체는 예를 들어 Fc γ RIIIa에 대한 결합을 상당히 절제할 수 있다. 인간 IgG2 및 IgG4는 Fc γ 수용체에 대한 자연히 감소한 결합을 갖고, 따라서 이 골격은 절제 변이체와 함께 또는 이것 없이 사용될 수 있다.

[0096] 탈아미드화는 항체 활성 및 안정성에 강하게 영향을 미칠 수 있다. 다양한 양태에서, 이중이합체성 항체는 탈아미드화 부위를 제거하기 위해 하나 이상의 치환을 포함한다. 이와 관련하여, 이중이합체성 항체는 선택적으로 치환 N67Q와 같은 N67 위치에서의 치환을 포함한다.

[0097] 이중이합체성 중쇄 불변 영역

[0098] 본 발명은 제1 도메인으로서 변이체 중쇄 불변 영역을 함유하는 단량체의 사용에 기초하여 이중이합체성 항체를 제공한다. 본원에서 "단량체"에 의해 이중이합체성 단백질의 하나의 절반이 의도된다. 전통적인 항체가 실제로 사합체(2개의 중쇄 및 2개의 경쇄)임에 유의해야 한다. 참조의 용어를 위해, 본 발명의 맥락에서, 중쇄 및 경쇄를 포함하는 쌍은 "단량체"로 여겨진다. scFv(및 일부 경우에 Fab)를 포함하는 중쇄 영역은 단량체로 여겨진다. 본질적으로, 각각의 단량체는, 전체 불변 영역, 예를 들어 CH1-힌지-CH2-CH3, Fc 영역(CH2-CH3) 또는 바로 CH3 도메인이든지, 이중이합체화 조작을 허용하도록 충분한 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0099] 변이체 중쇄 불변 영역은 전장 작제물, CH1-힌지-CH2-CH3, 또는 예를 들어 CH2-CH3 또는 CH3 단독을 포함하는 이의 일부를 포함하는 중쇄 불변 영역의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 또한, 각각의 단량체의 중쇄 영역은 동일한 골격(CH1-힌지-CH2-CH3 또는 CH2-CH3)이거나 상이할 수 있다. N 및 C 말단 절두 및 부가는 또한 정의 내에 포함되고; 예를 들어, 일부 pI 변이체는 중쇄 도메인의 C 말단에 대한 하전된 아미노산의 부가를 포함한다.

[0100] 본원에 개략된 이중이합체화 변이체(예를 들어, 입체 및 pI 변이체) 이외에, 중쇄 영역은 Fc γ R 및 FcRn 결합의 변경을 위한 변화를 포함하는 추가의 아미노산 치환을 또한 함유할 수 있다.

[0101] 이중이합체화 변이체는, 선택적으로 및 독립적으로 임의의 다른 변이체와 조합될 수 있는, 비제한적인 예로서 입체 변이체(전하 변이체를 포함) 및 pI 변이체를 포함하는 다수의 상이한 유형의 변이체를 포함한다. 이들 구현예에서, "단량체 A"를 "단량체 B"와 일치시키는 것이 중요하고, 즉 이중이합체성 단백질이 입체 변이체 및 pI 변이체 둘 다에 의존하면, 이들은 각각의 단량체와 정확히 일치할 필요가 있고, 예를 들어 작용하는 입체 변이체의 세트(단량체 A에서의 1 세트, 단량체 B에서의 1 세트)는 pI 변이체 세트(단량체 A에서의 1 세트, 단량체 B에서의 1 세트)와 조합되어서, 각각의 단량체에서의 변이체는 원하는 기능을 달성하도록 설계된다. 예를 들어 입체 변이체가 또한 전하를 변경할 수 있는 경우에, 정확한 세트는 정확한 단량체에 일치해야 한다.

[0102] 본원에 개략된 이중이합체화 변이체(예를 들어, 비제한적인 예로서 도면에 도시된 변이체를 포함)는 선택적으로 및 독립적으로 임의의 다른 단량체에서 임의의 다른 변이체와 조합될 수 있다. 이중이합체화에 중요한 것은 하나의 단량체에 대한 하나의 세트 및 다른 단량체에 대한 하나의 세트인 변이체의 "세트"가 있다는 것이다. 이들이 1 대 1(예를 들어, 단량체 1 목록은 함께 합해질 수 있음) 조합되거나 전환되는지(단량체 2 입체 변이체를 갖는 단량체 1 pI 변이체)는 무관하다. 그러나, "꼬임"은 이중이합체화가 선호되도록 조합이 상기 개략된 것처럼 이루어질 때 보존되어야 하고; 예를 들어, pI를 증가시키는 전하 변이체는 증가된 pI 변이체 및/또는 증가된 pI를 갖는 scFv 링커 등과 사용되어야 한다. 이중이합체성 단백질의 단량체의 맥락에서 "꼬임"이란 "일치"하는 DNA의 2개의 가닥과 유사하게, 이중이합체화 변이체가 이중이합체를 형성하도록 "일치"하는 능력을 보존하도록 각각의 단량체로 혼입됨이 의도된다. 예를 들어, 일부 pI 변이체가 단량체 A로 조작되면(예를 들어, pI가 더 높게 만들), 또한 사용될 수 있는 "전하 쌍"인 입체 변이체는 pI 변이체를 방해하지 않고, 예를 들어 pI가 더 높게 하는 전하 변이체는 작용기 둘 다를 보존하게 하도록 동일한 "가닥" 또는 "단량체"에 놓인다. 더욱이, 추가의 Fc 변이체(예컨대, Fc γ R 결합, FcRn 결합, 절제 변이체 등)에 대해, 어느 한 단량체 또는 단량체 둘 다는 독립적으로 및 선택적으로 임의의 기재된 변이체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 단량체 둘 다는 추가의 변이체를 갖고, 일부에서 오직 하나의 단량체는 추가의 변이체를 갖거나 이들은 조합될 수 있다.

[0103] 입체 변이체

[0104] 일부 구현예에서, 이중이합체의 형성은 입체 변이체의 부가에 의해 촉진된다. 즉, 각각의 중쇄에서의 아미노산을 변화시켜, 상이한 중쇄는 동일한 Fc 아미노산 서열을 갖는 동종이합체를 형성하기보다 이중이합체성 구조를 형성하도록 더 회합할 것이다. 대표적인 적합한 입체 변이체는 도면에 도시되어 있다.

[0105] 입체 변이체를 제조하기 위한 하나의 기전은 상기 기재된 "노브 및 홀" 기전이다. 이중이합체의 생성에 사용되는 추가의 기전은 때때로 문헌[Gunasekaran et al., J. Biol. Chem. 285(25):19637 (2010)](그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 것처럼 "정전기 스티어링"이라 칭해진다. 이는 때때로 본원에서 "전하 쌍"이라 칭해진다.

다. 이 구현예에서, 정전기학은 이중이합체화를 향한 형성을 왜곡시키도록 사용된다. 이들은 또한 pI 및 이에 따라 정제에 효과를 미칠 수 있고, 따라서 일부 경우에 또한 pI 변이체라 여겨질 수 있다. 그러나, 이들이 이중이합체화를 강제하도록 생성되고 정제 도구로서 사용되지 않으므로, 이들은 "입체 변이체"로 분류된다. 이들은 75% 초과이 이중이합체화를 생성시키는 변이체, 예컨대 D221R/P228R/K409R과 쌍 지어진 D221E/P228E/L368E(즉, 이들은 "단량체 대응 세트"임) 및 C220R/E224R/P228R/K409R과 쌍 지어진 C220E/P228E/368E를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0106] 일부 구현예에서, 왜곡 변이체는 유리하게 그리고 동시에 "노브 및 홀" 기전 및 "정전기 스테어링" 기전 둘 다에 기초하여 이중이합체화를 선호한다. 이들 변이체는 "세트"의 "쌍"으로 생긴다. 즉, 쌍의 하나의 세트는 제1 단량체로 혼입되고, 쌍의 다른 세트는 제2 단량체로 혼입된다. 이 세트가 하나의 단량체에서의 잔기와 다른 단량체에서의 잔기 사이의 1 대 1 관련성으로 반드시 "노브 인 홀" 변이체로 거동하지는 않음에 유의해야 한다. 즉, 세트의 이들 쌍은 대신에 이중이합체 형성을 장려하고 동종이합체 형성을 막는 2개의 단량체들 사이의 계면을 형성할 수 있어서, 오히려 예상된 50%(25% 동종이합체 A/A:50% 이중이합체 A/B:25% 동종이합체 B/B)보다 90% 초과이도록 생물학적 조건 하에 자발적으로 형성하는 이중이합체의 백분율을 허용한다. 예시적인 이중이합체화 "왜곡" 변이체는 도 4에 도시되어 있다. 이러한 왜곡 변이체의 예는 비제한적인 예로서 S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L, K370S : S364K/E357Q; 및 T366S/L368A/Y407V : T366W(선택적으로 브리징 디설파이드, T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C를 포함)를 포함하는 돌연변이체의 세트의 쌍을 포함한다.

[0107] 추가의 단량체 A 및 단량체 B 변이체는, 선택적으로 및 독립적으로 임의의 양으로 다른 변이체, 예컨대 본원에 개략된 pI 변이체 또는 미국 공보 제2012/0149876호(이의 도면 및 범례는 명확히 본원에 참고로 포함됨)의 도 37에 도시된 다른 입체 변이체와 조합될 수 있다.

[0108] 일부 구현예에서, 본원에 개략된 입체 변이체는 하나의 또는 둘 다의 단량체로 pI 변이체(또는 다른 변이체, 예컨대 Fc 변이체, FcRn 변이체, 절제 변이체 등)를 포함하는 임의의 이중이합체화 변이체와 선택적으로 및 독립적으로 혼입될 수 있다.

[0109] 이중이합체에 대한 pI(등전점) 변이체

[0110] 일반적으로, pI 변이체의 2개의 범주가 있다: 단백질의 pI를 증가시키는 것(염기성 변화) 및 단백질의 pI를 감소시키는 것(산성 변화). 본원에 기재된 것처럼, 이들 변이체의 모든 조합이 수행될 수 있다: 하나의 단량체는 야생형, 또는 야생형으로부터 상당히 상이한 pI를 나타내지 않는 변이체일 수 있고, 기타는 보다 염기성이거나 보다 산성일 수 있다. 대안적으로, 각각의 단량체는 하나는 보다 염기성으로 그리고 하나는 보다 산성으로 변한다. pI 변이체의 예시적인 조합은 도면에 도시되어 있다.

[0111] 다양한 구현예에서, 예를 들어 도 18a, 도 18e, 도 18f, 도 18g, 도 18h 및 도 18i 형식에서, pI 변이체의 바람직한 조합은 208D/295E/384D/418E/421D 변이체(인간 IgG1에 대한 것일 때 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D)를 포함하는 하나의 단량체(음의 Fab 측) 및 (GKPGS)₄를 포함하는 양으로 하전된 scFv 링커를 포함하는 제2 단량체(양성 scFv 측)를 갖는다. 그러나, 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 제1 단량체는 208번 위치를 포함하는 CH1 도메인을 포함한다. 따라서, (예를 들어, 이중 scFv 형식 또는 "1 아암" 형식, 예컨대 도 18b, 도 18c 또는 도 18d에 도시된 것에서 예를 들어 도메인 중 하나에서 CH1 도메인을 사용하지 않는 항체에 대해) CH1 도메인을 포함하지 않는 작제물에서, 바람직한 음의 pI 변이체 Fc 세트는 295E/384D/418E/421D 변이체(인간 IgG1에 대한 것일 때 Q295E/N384D/Q418E/N421D)를 포함한다.

[0112] 산성 pI 변화

[0113] 변이체 중쇄 불변 도메인을 포함하는 하나의 단량체가 보다 양성으로 제조될 때(예를 들어, pI를 낮출 때), 하기 변형(예를 들어, 치환) 중 하나 이상이 본 발명의 맥락에서 적합하다: S119E, K133E, K133Q, T164E, K205E, K205Q, N208D, K210E, K210Q, K274E, K320E, K322E, K326E, K334E, R355E, K392E; K447의 결실; C 말단에서의 펩타이드 DEDE의 부가; G137E, N203D, K274Q, R355Q, K392N 및 Q419E. 이 변화는 IgG1에 대해 기재되어 있지만, 모든 아이소타입, 및 아이소타입 하이브리드는 이 방식으로 변경될 수 있다. 중쇄 불변 도메인이 IgG2-4 유래인 경우, R133E 및 R133Q가 또한 사용될 수 있다.

[0114] 염기성 pI 변화

[0115] 변이체 중쇄 불변 도메인을 포함하는 하나의 단량체가 보다 음으로(예를 들어, pI를 증가) 제조될 때, 하기 예

시적인 치환 중 하나 이상은 본 발명의 맥락에서 적합하다: Q196K, P217R, P228R, N276K 및 H435R. 이 변화는 IgG1에 대해 기재되어 있지만, 모든 아이소타입, 및 아이소타입 하이브리드는 이 방식으로 변경될 수 있다.

[0116] 이종이합체성 항체 경쇄 변이체

[0117] pI 변이체는 또한 항체 경쇄에서 제조될 수 있다. 경쇄의 pI를 낮추기 위한 아미노산 변형은 K126E, K126Q, K145E, K145Q, N152D, S156E, K169E, S202E, K207E, 및 경쇄의 C 말단에서의 펩타이드 DEDE의 부가를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 불변 램다 경쇄에 기초한 이 카테고리에서의 변화는 R108Q, Q124E, K126Q, N138D, K145T 및 Q199E에서의 하나 이상의 치환을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 또한, 경쇄의 pI의 증가가 또한 가능하고 본 발명의 다양한 양태에서 고려된다.

[0118] 아이소타입 변이체

[0119] 또한, 본 발명의 다양한 구현에는 하나의 IgG 아이소타입으로부터 다른 것으로 특정 위치에서의 pI 아미노산의 "불러옴"을 수반하여서 변이체로 도입되는 원치 않는 면역원성의 가능성을 감소시키거나 제거한다. 다수의 이들은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 공보 제2014/0370013호의 도 21에 도시되어 있다. 즉, IgG1은 높은 효과기 기능을 포함하는 다양한 이유로 치료학적 항체에 대한 흔한 아이소타입이다. 그러나, IgG1의 중 불변 영역은 IgG2의 pI보다 더 높은 pI를 갖는다(8.10 대 7.31). IgG1 골격으로 특정 위치에서 IgG2 잔기를 도입함으로써, 생성된 단량체의 pI는 낮춰지고(또는 증가되고), 더 긴 혈청 반감기를 추가로 나타낸다. 예를 들어, IgG1은 137번 위치에서의 글리신(pI 5.97)을 갖고, IgG2는 글루탐산(pI 3.22)을 가져서, 글루탐산의 불러옴은 생성된 단백질의 pI에 영향을 미칠 것이다. 변이체 항체의 pI에 상당히 영향을 미치도록 다수의 아미노산 치환이 일반적으로 필요하다. 그러나, 하기 기재된 것처럼 심지어 IgG2 분자의 변화가 증가된 혈청 반감기를 허용함에 유의해야 한다.

[0120] 다른 구현예에서, (예를 들어, 더 높은 pI 아미노산을 더 낮은 pI 아미노산으로 변화시킴으로써) 생성된 단백질의 전체 전하 상태를 감소시키도록 또는 안정성을 위해 구조의 수용 등을 허용하도록 비아이소타입 아미노산 변화가 이루어진다.

[0121] 또한, 경 불변 도메인 및 중 불변 도메인 둘 다를 pI 조작함으로써, 이종이합체의 각각의 단량체에서의 상당한 변화가 관찰되었다. 본원에 기재된 것처럼, 적어도 0.5만큼 다른 2개의 단량체의 pI를 갖는 것은 이온 교환 크로마토그래피 또는 등전점 전기영동 또는 등전점에 민감한 다른 방법에 의한 분리를 허용할 수 있다.

[0122] 또한, 등배전자성인 pI 변이체, 예를 들어 모 아미노산과 거의 동일한 크기인 전하 변이체가 생성될 수 있고, 본원에 고려된다.

[0123] pI의 계산

[0124] 각각의 단량체의 pI는 변이체 중쇄 불변 도메인의 pI 및 변이체 중쇄 불변 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 총 단량체의 pI에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, pI의 변화는 변이체 중쇄 불변 도메인에 기초하여 계산된다. 대안적으로, 각각의 단량체의 pI가 비교될 수 있다. 유사하게, "출발" 가변 영역(예를 들어, scFv 또는 Fab 중 어느 하나)의 pI는 단량체가 어떤 방향으로 조작되는지를 알려주도록 계산된다.

[0125] 생체내 더 양호한 FcRn 결합을 부여하는 pI 변이체

[0126] 단량체의 pI를 감소시키는 pI 변이체는 생체내 혈청 보유를 개선하는 부가 이익을 나타낼 수 있다.

[0127] 엔도솜에서의 pH 6에서의 FcRn에 대한 결합이 Fc를 봉쇄하므로, Fc 영역은 더 긴 생체내 반감기를 갖는 것으로 생각된다(Ghetie and Ward, 1997 Immunol Today. 18(12): 592-598, 본원에 참고로 포함됨). 이후, 엔도솜 구획은 Fc를 세포 표면으로 재순환시킨다. 구획이 세포외 공간에 개방되면, 약 7.4의 더 높은 pH는 다시 혈액으로의 Fc의 방출을 유도한다. pH 7.4에서의 FcRn에 대한 Fc의 증가된 친화도는 다시 혈액으로의 Fc의 방출을 금지한다고 생각된다. 따라서, 생체내 Fc의 반감기를 증가시키는 Fc 돌연변이체는 더 높은 pH에서의 Fc의 방출을 여전히 허용하면서 이상적으로는 더 낮은 pH에서의 FcRn 결합을 증가시킬 것이다. 아미노산 히스티딘은 6.0 내지 7.4의 pH 범위에서 이의 전하 상태를 변경한다. 따라서, Fc/FcRn 복합체에서 중요한 위치에서 His 잔기를 발견하는 것은 놀랍지 않다.

[0128] 최근에, 더 낮은 등전점을 갖는 가변 영역을 갖는 항체가 또한 더 긴 혈청 반감기를 가질 수 있다고 제시되었다(Igawa et al., 2010 PEDS. 23(5): 385-392, 그 전체가 참고로 포함됨). 감소된 pI 및 연장된 반감기를 갖는 불변 영역 변이체는 항체의 약물동력학적 특성을 개선하는 보다 모듈식의 접근법을 제공한다.

- [0129] 이 구현예에 사용되는 pI 변이체, 및 정제 최적화를 위한 이의 용도는 도면에 개시되어 있다.
- [0130] 변이체의 조합
- [0131] 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 모든 언급된 이중이합체화 변이체는, 이의 "꼬임" 또는 "단량체 분할"을 보유하는 한, 임의의 방식으로 선택적으로 및 독립적으로 조합될 수 있다. 또한, 모든 이들 변이체는 임의의 이중이합체화 형식으로 조합될 수 있다. pI 변이체의 경우에, 예시적인 구현예가 도면에 도시되어 있지만, 정제를 수월하게 하도록 2개의 단량체 사이의 pI 차이의 변경의 기본 규칙에 따라 다른 조합이 생성될 수 있다.
- [0132] 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체) 형식
- [0133] 본 발명의 맥락에서 사용되는 하나의 이중이합체성 스캐폴드는 도 18에 도시되고 상기 기재된 것처럼 "트리플 F" 또는 "병 오픈너" 스캐폴드 형식이다. 이 구현예에서, 항체의 하나의 중쇄는 단일 사슬 Fv(하기 정의된 바와 같은 "scFv")를 함유하고, 다른 중쇄는 가변 중쇄 및 경쇄를 포함하는 "규칙적인" Fab 형식이다. 본원에 개략된 많은 구현예는 일반적으로 (모두는 아니지만 많은 경우에 하전된) scFv 링커를 사용하여 공유 부착된 가변 중도메인 및 가변 경도메인을 포함하는 scFv를 포함하는 제1 단량체를 포함하는 병 오픈너 형식에 의존하고, 여기서 scFv는 보통 도메인 링커를 통해 제1 Fc 도메인의 N 말단에 공유 부착된다(본원에 개략된 것처럼 비하전되거나 하전될 수 있고, 외인성 또는 내인성(예를 들어, 자연적 힌지 도메인의 전부 또는 일부)일 수 있음). 병 오픈너 형식의 제2 단량체는 중쇄이고, 조성물은 경쇄를 추가로 포함한다.
- [0134] 또한, 병 오픈너 형식의 Fc 도메인은 일반적으로 왜곡 변이체(예를 들어, S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L, K370S : S364K/E357Q, T366S/L368A/Y407V : T366W; 및 T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C로 이루어진 군으로부터 선택됨), 선택적으로 절제 변이체, 선택적으로 하전된 scFv 링커를 포함하고, 중쇄는 pI 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 병 오픈너 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체 및 절제 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 하전된 scFv 링커, 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 및 Fv를 포함하는 제1 단량체("scFv 단량체"); b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 가변 경도메인과 제2 항원에 결합하는 Fv를 구성하는 가변 중도메인을 포함하는 제2 단량체("Fab 단량체"); 및 c) 경쇄를 포함하는 병 오픈너 형식을 포함한다.
- [0135] 일부 구현예에서, 병 오픈너 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체 및 FcRn 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 하전된 scFv 링커, 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, FcRn 변이체 M428L/N434S 및 제1 항원에 결합하는 Fv를 포함하는 제1 단량체("scFv 단량체"); b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, FcRn 변이체 M428L/N434S 및 가변 경도메인과 제2 항원에 결합하는 Fv를 구성하는 가변 중도메인을 포함하는 제2 단량체("Fab 단량체"); 및 c) 경쇄를 포함하는 병 오픈너 형식을 포함한다.
- [0136] 본 발명에 사용되는 다른 이중이합체성 스캐폴드는 도 18h에 도시된 바와 같은 mAb-Fv 형식이다. 이 구현예에서, 형식은 하나의 단량체에 대한 "추가" 가변 중도메인의 C 말단 부착 및 다른 단량체에 대한 "추가" 가변 경도메인의 C 말단 부착의 사용에 의존하여서, 제3 항원 결합 도메인을 형성하고, 여기서 2개의 단량체의 Fab 부분은 하나의 항원에 결합하고, "추가" scFv 도메인은 상이한 항원에 결합한다.
- [0137] 이 구현예에서, 제1 단량체는 제1 Fc 도메인을 포함하는 제1 가변 중도메인 및 제1 불변 중도메인을 포함하는 제1 중쇄를 포함하고, 제1 가변 경도메인은 도메인 링커를 사용하여 제1 Fc 도메인의 C 말단에 공유 부착된다(vh1-CH1-[도메인 링커(예를 들어, 힌지)]-CH2-CH3-[선택적인 도메인 링커]-v12). 제2 단량체는 제2 Fc 도메인을 포함하는 제2 불변 중도메인의 제2 가변 중도메인, 및 도메인 링커를 사용하여 제2 Fc 도메인의 C 말단에 공유 부착된 제3 가변 중도메인을 포함한다(vh1-CH1-도메인 링커(예를 들어, 힌지)-CH2-CH3-[선택적인 도메인 링커]-vh2). 2개의 C 말단으로 부착된 가변 도메인은 scFv를 구성한다. 이 구현예는 2개의 동일한 Fab를 형성하기 위해 중쇄와 회합하는 가변 경도메인 및 불변 경도메인을 포함하는 공통 경쇄를 추가로 사용한다. 본원에서 많은 구현예에 대해, 이들 작제물은 원해지고 본원에 기재된 바대로 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체, 추가의 Fc 변이체 등을 포함한다.
- [0138] 선택적으로, mAb-Fv 형식의 Fc 도메인은 왜곡 변이체(예를 들어, S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L, K370S : S364K/E357Q, T366S/L368A/Y407V : T366W; 및 T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C로 이루어진 군으로부터 선택됨), 선택

적으로 절제 변이체, 선택적으로 하전된 scFv 링커를 포함하고, 중쇄는 pI 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, mAb-Fv 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체 및 절제 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 경쇄의 제1 가변 경 도메인과 항원에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 제1 가변 경 도메인과 제1 항원에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 항원에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 병 오프너 형식을 포함한다.

[0139] 본 발명에 사용되는 또 다른 이중이합체성 스캐폴드는 도 18i에 도시된 mAb-scFv 형식이다. 이 구현예에서, 형식은 단량체 중 하나에 대한 scFv의 C 말단 부착의 사용에 의존하여서, 제3 항원 결합 도메인을 형성하고, 여기서 2개의 단량체의 Fab 부분은 하나의 항원에 결합하고, "추가" scFv 도메인은 상이한 항원에 결합한다. 이 구현예에서, 제1 단량체는 제1 중쇄(가변 중 도메인 및 불변 도메인을 포함)를 포함하고, C 말단으로 공유 부착된 scFv는 (vh1-CH1-도메인 링커-CH2-CH3-[선택적인 도메인 링커]-vh2-scFv 링커-vl2 또는 vh1-CH1-도메인 링커-CH2-CH3-[선택적인 도메인 링커]-vl2-scFv 링커-vh2)의 어느 한 배향에서 scFv 가변 경 도메인, scFv 링커 및 scFv 가변 중 도메인을 포함한다. 이 구현예는 표적 항원 중 하나에 결합하는 2개의 동일한 Fab를 형성하기 위해 중쇄와 회합하는 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 공통 경쇄를 추가로 사용한다. 본원에서 많은 구현예에 대해, 이들 작제물은 원해지고 본원에 기재된 바대로 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체, 추가의 Fc 변이체 등을 포함한다.

[0140] 또한, mAb-scFv 형식의 Fc 도메인은 선택적으로 왜곡 변이체(예를 들어, S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L, K370S : S364K/E357Q, T366S/L368A/Y407V : T366W; 및 T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C로 이루어진 군으로부터 선택됨), 선택적으로 절제 변이체, 선택적으로 하전된 scFv 링커를 포함하고, 중쇄는 pI 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, mAb-scFv 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체 및 절제 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 경쇄의 제1 가변 경 도메인과 제1 항원에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 제1 가변 경 도메인과 제1 항원에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 항원에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 형식을 포함한다.

[0141] 본 발명에 사용되는 또 다른 이중이합체성 스캐폴드는 도 18f에 도시된 중양-scFv 또는 "XmAb²⁺¹" 형식이다. 그 형식은 삽입된 scFv 도메인의 사용에 의존하여서 제3 항원 결합 도메인을 형성하고, 여기서 2개의 단량체의 Fab 부분은 하나의 표적에 결합하고, "추가" scFv 도메인은 다른 표적에 결합한다. scFv 도메인은 Fc 도메인과 단량체 중 1개의 CH1-Fv 영역 사이에 삽입되어서 제3 항원 결합 도메인을 제공한다. 이 구현예에서, 하나의 단량체는 제1 가변 중 도메인, CH1 도메인(및 선택적인 링커/힌지) 및 Fc 도메인을 포함하는 제1 중쇄를 포함하고, scFv는 scFv 가변 경 도메인, scFv 링커 및 scFv 가변 중 도메인을 포함한다. scFv는 선택적인 도메인 링커를 사용하여 중 불변 도메인의 CH1 도메인의 C 말단과 제1 Fc 도메인의 N 말단 사이에 공유 부착된다(VH1-CH1-[선택적인 도메인 링커]-VH2-scFv 링커-VL2-[힌지를 포함하는 선택적인 도메인 링커]-CH2-CH3, 또는 scFv에 대해 반대의 배향으로, VH1-CH1-[선택적인 도메인 링커]-VL2-scFv 링커-VH2-[힌지를 포함하는 선택적인 도메인 링커]-CH2-CH3). 일부 구현예에서, 제1 단량체는 VH1-CH1-도메인 링커-VH2-scFv 링커-VL2-도메인 링커-CH2-CH3이다. 다른 단량체는 표준 Fab 측(즉, VH1-CH1-도메인 링커(예를 들어, 힌지)-CH2-CH3)이다. 이 구현예는 표적에 결합하는 2개의 동일한 Fab를 형성하기 위해 중쇄와 회합하는 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 공통 경쇄를 추가로 사용한다. 본원에서 많은 구현예에 대해, 이들 작제물은 원해지고 본원에 기재된 바대로 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체, 추가의 Fc 변이체 등을 포함한다.

[0142] 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 VH1-CH1-[도메인 링커]-VH2-scFv 링커-VL2-[도메인 링커(선택적으로 힌지를 포함)]-CH2-CH3을 포함하는 제1 중쇄; VH1-CH1-도메인 링커-CH2-CH3을 포함하는 제2 중쇄; 및 VL1을 포함하는 공통 경쇄를 포함하고; 여기서 VH1 및 VL1은 STEAP 1에 결합하고, VH2 및 VL2는 CD3에 결합한다. 이 형식에서, VH2는 선택적으로 서열 번호 170(CDR1), 서열 번호 171(CDR2) 및 서열 번호 172(CDR3)의 CDR 서열을 포함하지만, VL2는 서열 번호 174(CDR1), 서열 번호 175(CDR2) 및 서열 번호 176(CDR3)의 CDR 서열을 포함한다. VH1은 서열 번호 14(CDR1), 서열 번호 15 또는 21(CDR2) 및 서열 번호 16(CDR3)의 CDR 서열을 포함하고; VL1은

서열 번호 11(CDR1), 서열 번호 12(CDR2) 및 서열 번호 13(CDR3)의 CDR 서열을 포함한다. 대안적으로, VH1은 서열 번호 33(CDR1), 서열 번호 34(CDR2) 및 서열 번호 35(CDR3)의 CDR 서열을 포함하고; VL1은 서열 번호 30(CDR1), 서열 번호 31(CDR2) 및 서열 번호 32(CDR3)의 CDR 서열을 포함한다. 선택적으로, 항원 결합 단백질은 비제한적인 예로서 E233P, delL234, L235V, G236A, S267K, r292c, n297g, v302c, E357Q 및 S364K(EU 넘버링, 소문자는 본원에 추가로 기재된 SEFL2 치환을 참조)를 포함하는 제1 중쇄에서의 변형을 포함하고, 제2 중쇄는 비제한적인 예로서 N208D, E233P, delL234, L235V, G236A, S267K, r292c Q295E, n297g, v302c, L368D, K370S, N384D, Q418E, 및 N421D(EU 넘버링, 소문자는 본원에 추가로 기재된 SEFL2 치환을 참조)를 포함하는 변형을 포함한다. 이 구현예의 맥락에서 사용하기 위한 링커는 선택적으로 GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS(서열 번호 152)이다.

[0143] 중앙 scFv 형식의 Fc 도메인은 선택적으로 왜곡 변이체(예를 들어, S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L, K370S : S364K/E357Q, T366S/L368A/Y407V : T366W; 및 T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C로 이루어진 군으로부터 선택됨), 선택적으로 절제 변이체, 선택적으로 하전된 scFv 링커를 포함하고, 중쇄는 pI 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 중앙 scFv 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체 및 절제 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 경쇄의 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 표적에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 형식을 포함한다.

[0144] 본 발명에 특히 사용되는 다른 이중이합체성 스캐폴드는 도 18g에 도시된 바와 같은 중앙-Fv 형식이다. 그 형식은 삽입된 scFv 도메인의 사용에 의존하여서 제3 항원 결합 도메인을 형성하고, 여기서 2개의 단량체의 Fab 부분은 하나의 표적에 결합하고, "추가"의 scFv 도메인은 다른 표적에 결합한다. scFv 도메인은 단량체의 Fc 도메인과 CH1-Fv 영역 사이에 삽입되어서, 제3 항원 결합 도메인을 제공하고, 여기서 각각의 단량체는 scFv의 성분을 함유한다(예를 들어, 하나의 단량체는 가변 중 도메인을 포함하고, 다른 것은 가변 경 도메인을 포함한다). 이 구현예에서, 하나의 단량체는 제1 가변 중 도메인, CH1 도메인 및 Fc 도메인, 및 추가의 가변 경 도메인을 포함하는 제1 중쇄를 포함한다. 경 도메인은 도메인 링커를 사용하여 중 불변 도메인의 CH1 도메인의 C 말단과 제1 Fc 도메인의 N 말단 사이에 공유 부착된다(vh1 -CHI -[선택적인 도메인 링커]-v12-힌지-CH2-CH3). 다른 단량체는 제1 가변 중 도메인, CH1 도메인 및 Fc 도메인 및 추가의 가변 중 도메인을 포함하는 제1 중쇄를 포함한다(vh1 -CHI -[선택적인 도메인 링커]-vh2-힌지-CH2-CH3). 경 도메인은 도메인 링커를 사용하여 중 불변 도메인의 CH1 도메인의 C 말단과 제1 Fc 도메인의 N 말단 사이에 공유 부착된다. 이 구현예는 표적에 결합하는 2개의 동일한 Fab를 형성하기 위해 중쇄와 회합하는 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 공통 경쇄를 추가로 사용한다. 본원에서 많은 구현예에 대해, 이들 작제물은 원해지고 본원에 기재된 바대로 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체, 추가의 Fc 변이체 등을 포함한다.

[0145] 본 발명의 맥락에 사용되는 추가의 이중이합체성 스캐폴드는 도 18c에 도시된 1 아암의 중앙-scFv 형식이다. 이 구현예에서, 하나의 단량체는 바로 Fc 도메인을 포함하는 반면, 다른 단량체는 삽입된 scFv 도메인을 사용하여서 제2 항원 결합 도메인을 형성한다. 이 형식에서, Fab 부분은 하나의 표적에 결합하고, scFv는 다른 것에 결합한다. scFv 도메인은 Fc 도메인과 단량체 중 1개의 CH1-Fv 영역 사이에 삽입된다. 이 구현예에서, 하나의 단량체는 제1 가변 중 도메인, CH1 도메인 및 Fc 도메인을 포함하는 제1 중쇄를 포함하고, scFv는 scFv 가변 경 도메인, scFv 링커 및 scFv 가변 중 도메인을 포함한다. scFv는 도메인 링커를 사용하여 중 불변 도메인의 CH1 도메인의 C 말단과 제1 Fc 도메인의 N 말단 사이에 공유 부착된다. 제2 단량체는 Fc 도메인을 포함한다. 이 구현예는 Fab를 형성하기 위해 중쇄와 회합하는 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 추가로 사용한다. 본원에서 많은 구현예에 대해, 이들 작제물은 원해지고 본원에 기재된 바대로 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체, 추가의 Fc 변이체 등을 포함한다.

[0146] 또한, 1 아암 중앙-scFv 형식의 Fc 도메인은 선택적으로 왜곡 변이체(예를 들어, S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L, K370S : S364K/E357Q, T366S/L368A/Y407V : T366W; 및 T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C로 이루어진 군으로부터 선택됨), 선택적으로 절제 변이체, 선택적으로 하전된 scFv 링커를 포함하고, 중쇄는 pI 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 1 아암 중앙-scFv 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체, 및 절제 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 경쇄의 제1 가변 경

도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 표적에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 병 오픈형 형식을 포함한다. 일부 구현예에서, 1 아암의 중앙-scFv 형식은 왜곡 변이체, pi 변이체, 절제 변이체 및 FcRn 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, FcRn 변이체 M428L/N434S 및 경쇄의 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, FcRn 변이체 M428L/N434S 및 제1 가변 경 도메인과 본원에 개략된 바와 같은 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 표적에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 형식을 포함한다.

[0147] 본 발명에 사용되는 추가의 이중이합체성 스캐폴드는 도 18d에 도시된 바와 같은 1 아암의 scFv-mAb 형식이다. 이 구현예에서, 하나의 단량체는 바로 Fc 도메인을 포함하는 한편, 다른 단량체는 일반적으로 링커의 사용을 통해 중쇄의 N 말단에서 부착된 scFv 도메인을 사용한다: vh-scFv 링커-vl-[선택적인 도메인 링커]-CH1-힌지-CH2-CH3 또는 (반대의 배향에서의) vl-scFv 링커-vh-[선택적인 도메인 링커]-CH1-힌지-CH2-CH3. 이 형식에서, Fab 부분은 하나의 표적에 결합하고, scFv는 다른 것에 결합한다. 이 구현예는 Fab를 형성하기 위해 중쇄와 회합하는 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 추가로 사용한다. 본원에서 많은 구현예에 대해, 이들 작제물은 원해지고 본원에 기재된 바대로 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체, 추가의 Fc 변이체 등을 포함한다.

[0148] 1 아암 scFv-mAb의 Fc 도메인은 왜곡 변이체(예를 들어, S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L, K370S : S364K/E357Q, T366S/L368A/Y407V : T366W; 및 T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C로 이루어진 군으로부터 선택됨), 선택적으로 절제 변이체, 선택적으로 하전된 scFv 링커를 포함하고, 중쇄는 pI 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 1 아암 scFv-mAb 형식은 왜곡 변이체, pi 변이체 및 절제 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 경쇄의 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 제1 가변 경 도메인과 본원에 개략된 바와 같은 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 표적에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 병 오픈형 형식을 포함한다. 일부 구현예에서, 1 아암의 scFv-mAb 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체 및 FcRn 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, FcRn 변이체 M428L/N434S 및 경쇄의 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, FcRn 변이체 M428L/N434S 및 제1 가변 경 도메인과 본원에 개략된 바와 같은 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 표적에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 병 오픈형 형식을 포함한다.

[0149] 본 발명에 사용되는 다른 이중이합체성 스캐폴드는 도 18e에 도시된 바와 같은 mAb-scFv 형식이다. 이 구현예에서, 형식은 단량체 중 하나에 대한 scFv의 N 말단 부착의 사용에 의존하여서, 제3 항원 결합 도메인을 형성하고, 여기서 2개의 단량체의 Fab 부분은 하나의 표적에 결합하고, "추가" scFv 도메인은 상이한 표적에 결합한다. 이 구현예에서, 제1 단량체는 제1 중쇄(가변 중 도메인 및 불변 도메인을 포함)를 포함하고, N 말단으로 공유 부착된 scFv는 어느 한 배향에서 scFv 가변 경 도메인, scFv 링커 및 scFv 가변 중 도메인을 포함한다((vh1-scFv 링커-vl1-[선택적인 도메인 링커]-vh2-CH1-힌지-CH2-CH3) 또는 (scFv는 반대의 배향) (vl1-scFv 링커-vh1-[선택적인 도메인 링커]-vh2-CH1-힌지-CH2-CH3)). 이 구현예는 표적 항원 중 하나에 결합하는 2개의 동일한 Fab를 형성하기 위해 중쇄와 회합하는 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 공통 경쇄를 추가로 사용한다. 본원에서 많은 구현예에 대해, 이들 작제물은 원해지고 본원에 기재된 바대로 왜곡 변이체,

pI 변이체, 절제 변이체, 추가의 Fc 변이체 등을 포함한다.

[0150] scFv-mAb 형식의 Fc 도메인은 선택적으로 왜곡 변이체(예를 들어, S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L, K370S : S364K/E357Q, T366S/L368A/Y407V : T366W; 및 T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C로 이루어진 군으로부터 선택됨), 선택적으로 절제 변이체, 선택적으로 하전된 scFv 링커를 포함하고, 중쇄는 pI 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, mAb-scFv 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체 및 절제 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 경쇄의 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 제1 가변 경 도메인과 본원에 개략된 바와 같은 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 표적에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 병 오프너 형식을 포함한다. 일부 구현예에서, mAb-scFv 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체 및 FcRn 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, FcRn 변이체 M428L/N434S 및 경쇄의 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, FcRn 변이체 M428L/N434S 및 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 표적에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 병 오프너 형식을 포함한다.

[0151] 본 발명은 또한 도 18b에 도시된 것과 같은 이중 scFv 형식을 제공한다. 이 구현예에서, 이중이합체성 항원 결합 단백질은 ((vh-scFv 링커-vl-[선택적인 도메인 링커]-CH2-CH3) 형식 또는 (vl-scFv 링커- vh-[선택적인 도메인 링커]-CH2-CH3) 형식 중 어느 하나의 둘 다에서, 또는 하나의 배향에서의 하나의 단량체 및 다른 배향에서의 다른 단량체로) 2개의 scFv-Fc 단량체로 이루어진다. 이중 scFv 형식의 Fc 도메인은 선택적으로 왜곡 변이체(예를 들어, S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L, K370S : S364K/E357Q, T366S/L368A/Y407V : T366W; 및 T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C로 이루어진 군으로부터 선택됨), 선택적으로 절제 변이체, 선택적으로 하전된 scFv 링커를 포함하고, 중쇄는 pI 변이체를 포함한다.

[0152] 일부 구현예에서, 이중 scFv 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체 및 절제 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 경쇄의 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, 및 제1 가변 경 도메인과 본원에 개략된 바와 같은 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 표적에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 형식을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중 scFv 형식은 왜곡 변이체, pI 변이체, 절제 변이체 및 FcRn 변이체를 포함한다. 따라서, 일부 구현예는 a) 왜곡 변이체 S364K/E357Q, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, FcRn 변이체 M428L/N434S 및 경쇄의 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제1 단량체; b) 왜곡 변이체 L368D/K370S, pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, FcRn 변이체 M428L/N434S 및 제1 가변 경 도메인과 함께 제1 표적에 결합하는 Fv를 구성하는 제1 가변 중 도메인, 및 제2 가변 중쇄와 함께 제2 표적에 결합하는 Fv를 형성하는 제2 가변 경쇄를 포함하는 제2 단량체; 및 c) 제1 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함하는 병 오프너 형식을 포함한다.

[0153] 항체 형식의 추가의 설명은 본원에 참고로 포함된 국제 특허 공보 WO 2017/218707호에 제공된다.

[0154] 항체 결합

[0155] 본 발명의 이중특이적 항원 결합 단백질(예를 들어, 이중이합체성 항체)은 다양한 양태에서 CD3 및 STEAP1에 결합한다. 상이한 결합 영역은 독립적으로 이의 각각의 항원에 대해 10^{-4} M 이하, 10^{-5} M 이하, 10^{-6} M 이하, 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-11} M 이하, 또는 10^{-12} M 이하의 KD를 나타내고, 여기서 KD는

특정 항체-항원 상호작용의 해리 속도를 지칭한다. 결합 친화도는 상기에 추가로 기재되어 있다. STEAP1 결합 영역은 예를 들어 CD3 결합 영역이 CD3에 결합하는 것과 동일한 친화도로 STEAP1에 결합할 필요는 없다. 이중특이적 항원 결합 단백질의 맥락에 개시된 결합 친화도는 또한 PD-1에 결합하는 작제물을 포함하는 본원에 기재된 임의의 단일특이적 작제물에 적용된다.

[0156] 추가항체 변형

[0157] 상기 개략된 변형 이외에, 다른 변형이 이루어질 수 있다. 예를 들어, 분자는 VH 도메인 및 VL 도메인을 연결하는 디설파이드 브리지의 혼입에 의해 안정화될 수 있다(Reiter et al., 1996, Nature Biotech. 14:1239-1245, 그 전체가 참고로 포함됨). 또한, 하기 개략된 것과 같이 이루어질 수 있는 항체의 다양한 공유 변형이 있다.

[0158] 항체의 공유 변형은 본 발명의 범주 내에 포함되고, 일반적으로, 항상은 아니지만, 번역 후에 행해진다. 예를 들어, 항체의 몇 가지 유형의 공유 변형은 항체의 특정 아미노산 잔기를 선택된 측쇄나 N 또는 C 말단 잔기와 반응시킬 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 분자 내로 도입된다.

[0159] 시스테인 잔기는 α-할로아세테이트(및 상응하는 아민), 예를 들어 클로로아세트산 또는 클로로아세트아미드와 가장 통상적으로 반응하여, 카복시메틸 또는 카복시아미도메틸 유도체를 제공한다. 시스테인 잔기는 또한 브로모트리플루오로아세톤, α-브로모-β-(5-이미도조일)프로피온산, 클로로아세틸 포스페이트, N-알킬말레이미드, 3-니트로-2-피리딜 디설파이드, 메틸 2-피리딜 디설파이드, p-클로로머큐리벤조에이트, 2-클로로머큐리-4-니트로페놀 또는 클로로-7-니트로벤조-2-옥사-1,3-디아졸 등과의 반응에 의해 유도체화될 수 있다.

[0160] 또한, 시스테인에서의 변형은 하기에 추가로 기재된 항체-약물 접합체(ADC) 분야에 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 항체의 불변 영역은 약물 모이어티의 보다 특이적이고 제어된 배치를 허용하도록 특히 "티올 반응성"인 하나 이상의 시스테인을 함유하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제 7,521,541호를 참조한다.

[0161] 히스티딘 잔기는 pH 5.5 내지 7.0에서 디에틸피로카르보네이트와의 반응에 의해 유도체화되는데, 상기 제제가 히스티딘 측쇄에 대해 비교적 특이적이기 때문이다. 파라-브로모벤질 브로마이드 또한 유용하고; 반응은 바람직하게는 pH 6.0에서 0.1 M 카코닐산나트륨 중에서 수행된다.

[0162] 리시닐 및 아미노 말단 잔기는 숙신산 또는 다른 카복실산 무수물과 반응한다. 이 제제에 의한 유도체화는 리시닐 잔기의 전하를 역전시킨다. 알파-아미노 함유 잔기를 유도체화하는 다른 적합한 시약은 이미도에스테르, 예를 들어 메틸 피콜린이미데이트; 피리독살 포스페이트; 피리독살; 클로로보로하이드라이드; 트리니트로벤젠술폰산; 0-메틸이소우레아; 2,4-펜탄디온; 및 글리옥실레이트와의 트랜스아미나아제-촉매화 반응을 포함한다.

[0163] 아르기닐 잔기는 페닐글리옥살, 2,3-부탄디온, 1,2-사이클로헥산디온, 및 다펜올 중의 하나 또는 몇 개의 통상적인 시약과의 반응에 의해 변형된다. 아르기닌 잔기의 유도체화는 구아니딘 작용기의 높은 pKa 때문에 반응이 알칼리성 조건에서 수행될 것을 요구한다. 게다가, 이들 시약은 리신의 기뿐만 아니라 아르기닌 엡실론-아미노기와 반응할 수 있다.

[0164] 티로실 잔기의 특정 변형은 스펙트럼 표지를 방향족 디아조늄 화합물 또는 테트라니트로메탄과의 반응에 의해 티로실 잔기로 도입하는 데 특히 관심을 갖고 이루어질 수 있다. 가장 통상적으로, N-아세틸이미다졸 및 테트라니트로메탄은 각각 0-아세틸 티로실 중 및 3-니트로 유도체를 형성하기 위해 사용된다. 티로실 잔기는 방사면역 측정법에서 사용하기 위한 표지 단백질을 제조하기 위해 125I 또는 131I를 이용하여 요오드화되며, 상기에 기술된 클로라민 T 방법이 적합하다.

[0165] 카복실 측기(아스파르트산 또는 글루탐산)는 카르보디이미드(R'-N=C=N-R')(여기서, R 및 R'는 선택적으로 상이한 알킬기임)와의 반응에 의해 선택적으로 변형되는데, 예를 들어 1-사이클로헥실-3-(2-모르폴리닐-4-에틸) 카르보디이미드 또는 1-에틸-3-(4-아조니아-4,4-디메틸펜틸) 카르보디이미드이다. 게다가, 아스파르트산 및 글루탐산 잔기는 암모늄 이온과의 반응에 의해 아스파라기닐 및 글루타미닐 잔기로 전환된다.

[0166] 이작용성 제제에 의한 유도체화는 다양한 방법에서 사용하기 위한 수불용성 지지체 기질 또는 표면에 항체를 고정시키는 데 유용하다. 통상적으로 사용되는 가교제는, 예를 들어, 1,1-비스(다이아조아세틸)-2-페닐에탄, 글루타르알데하이드, N-하이드록시숙신이미드 에스테르, 예를 들어, 4-아지도살리실산에 의한 에스테르, 다이숙신이미드 에스테르, 예컨대 3,3'-다이사이오비스(숙신이미드프로피오네이트), 및 2작용성 말레이미드, 예컨대 비스-N-말레이미드-1,8-옥탄올을 포함하는 동종이작용성 이미도에스테르를 포함한다. 유도체화제, 예컨대 메틸-3-[(p-아지도페닐)디티오]프로피오이미데이트는 광의 존재 하에 가교결합을 형성할 수 있는 광활성 가능한 중간체

를 생성한다. 대안적으로, 반응성 수불용성 매트릭스, 예컨대 시아노젠 브로마이드-활성화된 탄수화물 및 미국 특허 제3,969,287호; 제3,691,016호; 제4,195,128호; 제4,247,642호; 제4,229,537호; 및 제4,330,440호(이들은 모두 그 전체로 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같은 반응성 기질이 단백질 부동화를 위해 사용된다.

[0167] 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기는 각각 상응하는 글루타미닐 및 아스파르틸 잔기로 빈번하게 탈아미드화된다. 대안적으로, 이들 잔기는 약간 산성인 조건 하에 탈아미드화된다. 이들 잔기 중 어느 하나의 형태는 본 발명의 범주 내에 속한다.

[0168] 다른 변형은 프롤린 및 라이신의 히드록실화, 세릴 또는 트레오닐 잔기의 하이드록실 기의 인산화, 라이신, 아르기닌 및 히스티딘 측쇄의 α -아미노기의 메틸화(문헌[T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 [1983]], 그 전체가 참고로 포함됨), N 말단 아민기의 아세틸화 및 임의의 C 말단 카르복실기의 아미드화를 포함한다.

[0169] 또한, 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 라벨(형광, 효소, 자기, 방사성 등을 포함)은 본원에 기재된 임의의 항원 결합 단백질(및 본 발명의 다른 조성물)에 첨가될 수 있다.

[0170] 글리코실화

[0171] 공유 변형의 다른 유형은 글리코실화에서의 변경이다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 항체(또는 다른 유형의 항원 결합 단백질)는 하나 이상의 조작된 당형태를 포함하도록 변형될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "조작된 당형태"란 항체에 공유 부착된 탄수화물 조성이 의도되고, 여기서 상기 탄수화물 조성은 모 항체의 조성보다 화학적으로 상이하다. 조작된 당형태는 비제한적인 예로서 효과기 기능의 향상 또는 감소를 포함하는 다양한 목적에 유용할 수 있다. 조작된 당형태의 바람직한 형태는 비푸코실화이고, 이것은 아마도 Fc γ RIIIa 수용체에 대한 더 단단한 결합을 통해 ADCC 기능의 증가와 상관되는 것으로 나타났다. 이 맥락에서, "비푸코실화"는 숙주 세포에서 생산된 대부분의 항체가 푸코스가 실질적으로 없다는 것, 예를 들어 생성된 항체의 90%, 95% 또는 98%가 (일반적으로 Fc 영역에서의 N297에서 부착된) 항체의 탄수화물 모이어티의 성분으로서 상당한 푸코스를 갖지 않는다는 것을 의미한다. 기능적으로 정의된, 비푸코실화 항체는 일반적으로 Fc γ RIIIa 수용체에 적어도 50% 또는 더 높은 친화도를 나타낸다.

[0172] 선택적으로, 이중이합체성 항체는 예를 들어 292번, 297번 또는 302번 위치 중 하나 이상에서 하나 이상의 글리코실화 부위를 제거하는 서열 변형을 포함한다. 하나의 비제한적인 예는 (예를 들어, IgG1 골격에서) 하나 이상의 안정한 효과기 무기능(SEFL2) 돌연변이체의 도입을 포함하고, 이는 특히 SEFL2 돌연변이체의 설명과 관련하여 본원에 전체가 참고로 포함된 예를 들어 미국 특허 제9,546,203호에 추가로 기재되어 있다. 이 변형은 본원에 개시된 임의의 다른 변형, 예를 들어 탈아미드화를 감소시키는 N67Q 변형 이외에 사용될 수 있다.

[0173] 조작된 당형태는 당해 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Umana et al., 1999, Nat Biotechnol 17:176-180; Davies et al., 2001, Biotechnol Bioeng 74:288-294; Shields et al., 2002, J Biol Chem 277:26733-26740; Shinkawa et al., 2003, J Biol Chem 278:3466-3473]; 미국 특허 제 6,602,684호; 미국 공보 제2003/0157108호 및 2003/0003097호; 및 국제 특허 공보 WO 00/61739A1호, WO 01/29246A1호, WO 02/31140A1호 및 WO 02/30954A1호(이들은 모두 그 전체가 참고로 포함됨), 및 Potelligent® 기술[Biowa, Inc., 뉴저지주 프린스턴] 및 GlycoMab® 글리코실화 조작 기술[Glycart Biotechnology AG, 스위스 취리히]를 참조한다. 많은 이들 기술은, 예를 들어 조작된 다양한 유기체 또는 세포주(예를 들어, Lec-13 CHO 세포 또는 래트 하이브리도마 YB2/0 세포)에서 IgG를 발현함으로써, 또는 달리 글리코실화 경로에 관여된 효소(예를 들어 FUT8[α 1,6-푸코실 전환효소] 및/또는 β 1-4-N-아세틸글루코사미닐 전환효소 III[GnTIII])를 조절함으로써, 또는 IgG가 발현된 후 탄수화물(들)을 변형시킴으로써, Fc 영역에 공유 부착된 푸코실화된 및/또는 이등분 올리고사카라이드의 수준의 제어에 기초한다. 예를 들어, "당 조작된 항체 기술"은 생성 동안 푸코실화를 억제하는 변형된 사카라이드를 첨가함으로써 작용하고; 예를 들어 본원에 그 전체가 참고로 포함된 미국 공보 제20090317869호를 참조한다. 조작된 당형태는 전형적으로 상이한 탄수화물 또는 올리고사카라이드를 지칭하고; 따라서 항체는 조작된 당형태를 포함할 수 있다.

[0174] 대안적으로, 조작된 당형태는 상이한 탄수화물 또는 올리고사카라이드를 포함하는 IgG 변이체를 지칭할 수 있다. 관련 기술 분야에 공지된 바와 같이, 글리코실화 패턴은 단백질의 서열(예를 들어, 이하에 논의되는 특정 글리코실화 아미노산 잔기의 존재 또는 부재), 또는 단백질이 생성되는 숙주 세포 또는 유기체에 의존할 수 있다. 특정 발현 시스템은 이하에 논의된다.

[0175] 폴리펩티드의 글리코실화는 전형적으로 N 연결되거나 O 연결된다. N 연결은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 대한 탄

수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. 트리-펩타이드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌(여기에서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 아스파라긴 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩타이드에서 이들 트리-펩타이드 서열 중 어느 하나의 존재는 잠재적 글리코실화 부위를 생성한다. 0 연결된 글리코실화는 하이드록시아미노산, 가장 일반적으로는 세린 또는 트레오닌에 대한 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스, 또는 자일로스 중 하나의 부착을 지칭하지만, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시리신도 사용될 수 있다.

[0176] 항체에 대한 글리코실화 부위의 첨가는, 그것이 위에 기술된 트리-펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하도록, (N 연결 글리코실화 부위의 경우) 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성된다. 변경은 또한 (O 연결된 글리코실화 부위의 경우) 출발 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 첨가, 또는 이에 의한 치환에 의해 이루어질 수 있다. 용이함을 위해, 항체 아미노산 서열은 바람직하게는 DNA 수준의 변화를 통해, 특히 원하는 아미노산으로 번역되는 코돈이 생성되도록 미리 선택된 염기에서 표적 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA를 돌연변이시키므로써 변경된다.

[0177] 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체)에서 탄수화물 모이어티 수를 증가시키는 다른 수단은 단백질에 대한 글리코시드의 화학적 또는 효소적 결합에 의한다. 이들 절차는 N 및 O 연결된 글리코실화를 위한 글리코실화 능력을 갖는 숙주 세포에서 단백질의 생산을 필요로 하지 않는다는 점에서 유리하다. 사용되는 결합 방식에 따라, 당(들)은 (a) 아르기닌 및 히스티딘, (b) 유리 카복실기, (c) 유리 설프하이드릴기, 예를 들어 시스테인의 설프하이드릴기, (d) 유리 하이드록실기, 예를 들어 세린, 트레오닌 또는 하이드록시프롤린의 하이드록실기, (e) 방향족 잔기, 예를 들어 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판의 방향족 잔기, 또는 (f) 글루타민산의 아미드기에 부착될 수 있다. 이들 방법은 국제 특허 공보 WO 87/05330호 및 문헌[Aplin and Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306](둘 다 그 전체가 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0178] (예를 들어, 번역 후) 출발 항체에 존재하는 탄수화물 모이어티의 제거는 화학적으로 또는 효소적으로 달성될 수 있다. 화학적 탈글리코실화는 트리플루오로메탄술폰산 화합물, 또는 동등한 화합물에 대한 단백질의 노출을 필요로 한다. 이 처리는 연결 당(N-아세틸글루코사민 또는 N-아세틸갈락토사민)을 제외한 대부분 또는 모든 당의 절단을 초래하는 한편, 폴리펩타이드는 그대로 남겨 둔다. 화학 탈글리코실화는 문헌[Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52 및 Edge et al., 1981, Anal. Biochem. 118:131](둘 다 그 전체가 참고로 포함됨)에 의해 기재되어 있다. 폴리펩타이드 상의 탄수화물 모이어티의 효소적 절단은 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350]에 기재된 바와 같은 다양한 엔도- 또는 엑소-글리코시다제의 사용에 의해 달성될 수 있다. 잠재적 글리코실화 부위에서 글리코실화는 그 전체가 참고로 포함된 문헌[Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:3105]에 기재되는 바와 같은 화합물 튜니카마이신의 사용에 의해 방지될 수 있다. 튜니카마이신은 단백질-N-글리코시드 연결의 형성을 차단한다.

[0179] 항체의 공유 변형의 다른 유형은 예를 들어 Nektar Therapeutics로부터의 2005-2006 PEG 카탈로그(Nektar 웹사이트에서 이용 가능), 또는 미국 특허 제4,640,835호; 제4,496,689호; 제4,301,144호; 제4,670,417호; 제4,791,192호; 또는 제4,179,337호(이들은 모두 그 전체가 참고로 포함됨)에 기재된 방식으로 비제한적인 예로서 다양한 폴리올, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리옥시알킬렌을 포함하는 다양한 비단백질성 중합체에 항체를 연결하는 것을 포함한다. 추가로, 당해 분야에 공지된 바와 같이, 아미노산 치환은 항체 내의 다양한 위치에서 PEG와 같은 중합체의 첨가를 용이하게 하기 위해 이루어질 수 있다. 예를 들어, 그 전체가 참고로 포함된 미국 공보 2005/0114037A1호를 참조한다.

[0180] 추가적 작용성에 대한 추가의 Fc 변이체

[0181] 상기 기재된 pI 아미노산 변이체 및 다른 변이체 이외에, 비제한적인 예로서 하나 이상의 Fc γ R 수용체에 대한 결합의 변경, FcRn 수용체에 대한 결합의 변경 등을 포함하는 다양한 이유로 이루어질 수 있는 다수의 유용한 Fc 아미노산 변형이 있다. 하기 변형은 상기 기재된 임의의 변형 이외에 또는 이에 대안적으로 사용될 수 있다.

[0182] Fc γ R 변이체

[0183] Fc γ R 수용체 중 하나 이상에 대한 결합을 변경하기 위해 이루어질 수 있는 다수의 유용한 Fc 치환이 있다. 결합을 증가시키는 치환 및 결합을 감소시키는 치환이 유용할 수 있다. 예를 들어, Fc γ RIIIa에 대한 증가된 결합은 일반적으로 증가된 ADCC(항체 의존적 세포 매개된 세포독성; 세포 매개된 반응, 여기서 Fc γ R을 발현하는 비특이적 세포독성 세포는 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고 후속하여 표적 세포의 용해를 야기함)를 발생시키는 것으로 알려져 있다. 유사하게, Fc γ RIIb(억제 수용체)에 대한 감소된 결합은 또한 일부 상황에서 유리

할 수 있다. 본 발명에 사용되는 아미노산 치환은 미국 특허 제2006/0024298호(특히 도 41), 제2006/0121032호, 제2006/0235208호, 제2007/0148170호(이들은 모두 그 전체가 구체적으로 본원에 개시된 변이체에 대해 명확히 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다. 사용되는 특정 변이체는 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L 및 299T를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0184] 또한, 비제한적인 예로서 434S, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 436I 또는 V/434S, 436V/428L 및 259I/308F/428L을 포함하는, 미국 특허 공보 제2009/0163699호(그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 구체적으로 개시된 바와 같은 FcRn 수용체에 대한 증가된 결합 및 증가된 혈청 반감기에 사용되는 추가의 Fc 치환이 있다.

[0185] Fc 절제 변이체

[0186] 본 발명의 맥락에서 사용되는 추가의 변이체는 Fc γ 수용체에 대한 결합을 절제(예를 들어, 감소 또는 제거)하는 것이다. 이는 이중이합체성 항체의 가능한 작용 기전을 감소(예를 들어, ADCC 활성을 감소)시키기 위해 바람직할 수 있다. 다수의 적합한 Fc 절제 변이체는 도 6에 도시되어 있고, pI 및 입체 변이체를 포함하는 임의의 다른 이중이합체화 변이체와 조합되어 선택적으로 및 독립적으로 포함되거나 배제될 수 있다.

[0187] 일부 구현예에서, pI 변이체, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하지 않는 양성 사이트와 쌍 지어진 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 왜곡 변이체 368D/370S 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 함유하는 제1 단량체("음성 사이트")가 특히 사용되고, 여기서 양성 사이트는 scFv를 포함하는 단량체이고, 하전된 scFv 링커를 함유한다. 제2 구현예는 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 양성 사이트와 쌍 지어진 I199T/N203D/K274Q/R355Q/Q419E/K447del, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 제1 음성 사이트 단량체를 사용하고, 여기서 양성 사이트는 scFv를 포함하는 단량체이고, 하전된 scFv 링커를 함유한다. 제3 구현예는 pI 변이체, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하지 않는 양성 사이트 단량체와 쌍 지어진 I199T/N203D/K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447del, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 제1 음성 사이트 단량체를 사용하고, 여기서 양성 사이트는 scFv를 포함하는 단량체이고, 하전된 scFv 링커를 함유한다. 제4 구현예는 pI 변이체, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S239K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하지 않는 양성 사이트와 쌍 지어진 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 왜곡 변이체 368D/370S 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S239K를 함유하는 제1 단량체("음성 사이트")를 사용한다. 제5 구현예는 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S239K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 양성 사이트와 쌍 지어진 I199T/N203D/K274Q/R355Q/Q419E/K447del, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S239K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 제1 음성 사이트 단량체를 사용한다. 제6 구현예는 양성 사이트 단량체 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S239K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)와 쌍 지어진 I199T/N203D/K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447del, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 제1 음성 사이트 단량체를 사용하고, 여기서 양성 사이트는 scFv 단량체이고, (특히 scFv가 항-CD3일 때) 하전된 scFv 링커를 함유한다. 제7 구현예는 pI 변이체, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 S239K/S267K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하지 않는 양성 사이트와 쌍 지어진 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 왜곡 변이체 368D/370S, 및 절제 변이체 S239K/S267K를 함유하는 제1 단량체("음성 사이트")를 사용하고, 여기서 양성 사이트는 scFv 단량체이고, 하전된 scFv 링커를 함유한다. 제8 구현예는 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 S239K/S267K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 양성 사이트와 쌍 지어진 I199T/N203D/K274Q/R355Q/Q419E/K447del, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 S239K/S267K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 제1 음성 사이트 단량체를 사용하고, 여기서 양성 사

이드는 scFv 단량체이고, 하전된 scFv 링커를 함유한다. 제9 구현에는 pI 변이체, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 S239K/S267K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하지 않는 양성 사이드 단량체와 쌍 지어진 I199T/N203D/K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447del, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 제1 음성 사이드 단량체를 사용하고, 여기서 양성 사이드는 scFv 단량체이고, 하전된 scFv 링커를 함유한다. 제10 구현에는 pI 변이체, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 S267K/P329K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하지 않는 양성 사이드와 쌍 지어진 pI 변이체 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, 왜곡 변이체 368D/370S 및 절제 변이체 S267K/P329K를 함유하는 제1 단량체("음성 사이드")를 사용하고, 여기서 양성 사이드는 scFv 단량체이고, 하전된 scFv 링커를 함유한다. 제11 구현에는 pI 변이체 Q196K/I199T/P271R/P228R/N276K, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 S267K/P329K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 양성 사이드와 쌍 지어진 I199T/N203D/K274Q/R355Q/Q419E/K447del, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 S267K/P329K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 제1 음성 사이드 단량체를 사용하고, 여기서 양성 사이드는 scFv 단량체이고, 하전된 scFv 링커를 함유한다. 제12 구현에는 pI 변이체, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 S267K/P329K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하지 않는 양성 사이드 단량체와 쌍 지어진 I199T/N203D/K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447del, 왜곡 변이체 S364K/E357Q 및 절제 변이체 S267K/P329K(선택적으로 단량체 둘 다는 FcRn 변이체 428L/434S를 함유)를 포함하는 제1 음성 사이드 단량체를 사용하고, 여기서 양성 사이드는 scFv 단량체이고, 하전된 scFv 링커를 함유한다.

[0188] 다양한 양태에서, 제1 가변 중 도메인을 포함하는 제1 중쇄, 제1 CH1 도메인 및 제1 Fc 도메인을 포함하는 제1 불변 중쇄, 인간 CD3에 결합하고 scFv 가변 중 도메인, scFv 링커 및 scFv 가변 중 도메인을 포함하는 scFv(즉, "Fab-scFv-Fc" 중쇄)를 포함하는 제1 단량체는 상부 힌지에서 결실을 갖고, CH2 및 CH3 치환이 도입된다. 치환은 예를 들어 E233P, delL234, L235V, G236A, S267K, r292c, n297g, v302c, E357Q 및 S364K(EU 넘버링, 소문자 글자는 SEFL2 치환을 지칭함) 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다. 제2 가변 중 도메인을 포함하는 제2 중쇄 및 제2 Fc 도메인을 포함하는 제2 불변 중쇄를 포함하는 제2 단량체는 선택적으로 N208D, E233P, delL234, L235V, G236A, S267K, r292c, Q295E, n297g, v302c, L368D, K370S, N384D, Q418E, 및 N421D(EU 넘버링, 소문자 글자는 SEFL2 치환을 지칭함)의 돌연변이체 중 하나 이상(예를 들어, 모두)을 포함한다.

[0189] 링커

[0190] 본원에서 "링커"는 또한 "링커 서열" 또는 "스페이서" 또는 이의 문법적 균등물을 지칭한다. 동종이작용성 또는 이종이작용성 링커는 잘 공지되어 있다(문헌[1994 Pierce Chemical Company catalog, technical section on cross-linkers, pages 155-200](그 전체가 참고로 포함됨)). (일반 "링커" 및 "scFv 링커 및 "하전된 scFv 링커" 사이의 차이에 유의한다.) 다수의 전략은 분자를 함께 공유 연결하도록 사용될 수 있다. 이들은 단백질 또는 단백질 도메인의 N 말단과 C 말단 사이의 폴리펩타이드 연결, 디설파이드 결합을 통한 연결, 및 화학 가교결합 시약을 통한 연결을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이 구현예의 일 양태에서, 링커는 제조합 기법 또는 펩타이드 합성에 의해 생성된 펩타이드 결합이다. 링커 펩타이드는 Gly, Ser, Ala 또는 Thr의 아미노산 잔기를 주로 포함할 수 있다. 2개의 분자가 원하는 활성을 보유하도록 서로에 대해 정확한 입체형태를 취할 수 있는 방식으로 링커 펩타이드는 2개의 분자를 연결하기에 적절한 길이를 가져야 한다. 일 구현예에서, 링커는 약 1개 내지 50개의 아미노산 길이, 바람직하게는 약 1개 내지 30개의 아미노산 길이이다. 일 구현예에서, 1개 내지 20개의 아미노산 길이의 링커를 사용할 수 있다. 유용한 링커는 예를 들어 (GS)_n, (GSGGS)_n(서열 번호 178), (GGGGS)_n(서열 번호 179) 및 (GGGS)_n(서열 번호 180)을 포함하는 글리신-세린 중합체(여기서, n은 적어도 1의 정수임); 글리신-알라닌 중합체; 알라닌-세린 중합체; 및 다른 가요성 링커를 포함한다. 대안적으로, 비제한적인 예로서 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시알킬렌, 또는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체를 포함하는 다양한 비단백질성 중합체는 링커로서 사용될 수 있고, 즉 링커로서 사용될 수 있다.

[0191] 다른 링커 서열은 CL/CH1 도메인의 모든 잔기가 아니라 CL/CH1 도메인의 임의의 길이의 임의의 서열; 예를 들어 CL/CH1 도메인의 처음의 5개 내지 12개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 링커는 면역글로불린 경쇄, 예를 들어 C_κ 또는 C_λ로부터 유래될 수 있다. 링커는 예를 들어 C_λ1, C_λ2, C_λ3, C_λ4, C_α1, C_α2, C_δ, C_ε 및 C_μ를 포함하는 임의의 아이소타입의 면역글로불린 중쇄로부터 유래될 수 있다. 링커 서열은 또한 다른 단백질, 예컨대 Ig-유사 단백질(예를 들어, TCR, FcR, KIR), 힌지 영역-유래 서열, 및 다른 단백질로부터의 다른 자연 서열로부터 유래될 수 있다.

- [0192] 일부 구현예에서, 링커는 함께 본원에 개략된 것처럼 임의의 2개의 도메인을 연결하도록 사용된 "도메인 링커"이다. 예를 들어, 도 18f에서, Fab의 CH1 도메인의 C 말단을 scFv의 N 말단에 부착시키는 도메인 링커가 있을 수 있고, (많은 구현예에서 힌지는 이 도메인 링커로서 사용되지만) 다른 선택적인 도메인 링커는 scFv의 C 말단을 CH2 도메인에 부착시킨다. 일부 구현예에서, 링커는 힌지 영역 또는 이의 단편이다.
- [0193] 항체-약물 접합체
- [0194] 본 발명의 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 이중이합체성 항체)은 항체-약물 접합체(ADC)를 형성하도록 약물과 선택적으로 접합된다. 일반적으로, ADC는 종양학 분야를 포함하는 다양한 맥락에서 사용되고, 여기서 세포독성제 또는 세포정지제의 국소 전달을 위한 항체-약물 접합체의 사용은 종양에 대한 약물 모이어티의 표적화된 전달을 허용하고, 이는 더 높은 효능, 더 낮은 독성 등을 허용할 수 있다. 이 기술의 개관은 문헌[Ducry et al., Bioconjugate Chem., 21:5-13 (2010); Carter et al., Cancer J. 14(3):154 (2008); 및 Senter, Current Opin. Chem. Biol. 13:235-244 (2009)]에 제공되고, 이들은 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0195] 일반적으로, 접합은 하기에 추가로 기재된 것처럼 항체에 대한 공유 부착에 의해 수행되고, 일반적으로 링커, 대개 펩타이드 연결(본원에 기재된 바대로, 표적 부위에서 프로테아제에 의한 절단에 민감하도록 설계되거나 그렇지 않을 수 있음)에 의존한다. 또한, 링커-약물 단위(LU-D)에 대한 연결은 항체 내의 시스테인의 부착에 의해 달성될 수 있다. 항체당 약물 모이어티의 수는 반응 조건에 따라 변할 수 있고, 1:1 내지 10:1의 약물:항체로 변할 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 실제 수는 평균이다.
- [0196] ADC의 약물은 비제한적인 예로서 세포독성제, 예컨대 화학치료제, 성장 억제제, 독소(예를 들어, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 이의 단편), 또는 방사성 동위원소(즉, 방사성접합체)를 포함하는 임의의 다수의 제제로부터 선택될 수 있다. 본 발명은 ADC를 사용하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0197] 본 발명의 맥락에서 사용하기 위한 약물은 세포독성 약물, 특히 암 치료에 사용된 것을 포함한다. 이러한 약물은 일반적으로 DNA 손상제, 항대사물질, 자연 생성물 및 이들의 유사체를 포함한다. 예시적인 종류의 세포독성제는 효소 억제제, 예컨대 디히드로엽산 환원효소 억제제, 및 티미딜레이트 합성효소 억제제, DNA 인터칼레이터, DNA 절단제, 토포아이스오머라제 억제제, 약물의 안트라사이클린 패밀리, 빈카 약물, 미토마이신, 블레오마이신, 세포독성 뉴클레오사이드, 약물의 프레리딘 패밀리, 다이이덴, 포도필로톡신, 돌라스타틴, 메이탄시노이드, 분화 유도제 및 탁솔을 포함한다.
- [0198] 이들 종류의 구성원은 예를 들어 메토크렉세이트, 메토프테린, 디클로로메토크렉세이트, 5-플루오로우라실, 6-머캅토프린, 시토신 아라비노시드, 멜팔란, 레우로신, 레우로시데인, 액티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 미토마이신 C, 미토마이신 A, 카미노마이신, 아미노프테린, 탈리소마이신, 포도필로톡신 및 포도필로톡신 유도체, 예컨대 에토포시드 또는 에토포시드 포스페이트, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 탁솔, 탁소테레 레티노산을 포함하는 탁산, 부티르산, N8-아세틸 스페르미딘, 캄포테신, 칼리케아마이신, 에스페라미신, 엔-디인, 두오카마이신 A, 두오카마이신 SA, 칼리케아마이신, 캄프토테신, 메이탄시노이드(DM1을 포함), 모노메틸아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸아우리스타틴 F(MMAF), 및 메이탄시노이드(DM4) 및 이들의 유도체를 포함한다.
- [0199] 독소는 항체-독소 접합체로서 사용될 수 있고, 박테리아 독소, 예컨대 디프테리아 독소, 식물 독소, 예컨대 리신, 소분자 독소, 예컨대 겔다나마이신을 포함한다(Mandler et al (2000) J. Nat. Cancer Inst. 92(19):1573-1581; Mandler et al (2000) Bioorganic & Med. Chem. Letters 10:1025-1028; Mandler et al (2002) Bioconjugate Chem. 13:786-791), maytansinoids (EP 1391213; Liu et al., (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623), 및 calicheamicin (Lode et al (1998) Cancer Res. 58:2928; Hinman et al (1993) Cancer Res. 53:3336-3342). 독소는 투블린 결합, DNA 결합 또는 토포아이스오머라제 억제를 포함하는 기전에 의해 이의 세포독성 및 세포정지 효과를 나타낼 수 있다.
- [0200] 항체(또는 다른 항원 결합 단백질) 및 하나 이상의 소분자 독소, 예컨대 메이탄시노이드, 돌라스타틴, 아우리스타틴, 트리코테신, 칼리케아마이신, 및 CC1065, 및 독소 활성을 갖는 이들 독소의 유도체의 접합체가 고려된다.
- [0201] 메이탄시노이드 약물 모이어티로 사용하기에 적합한 메이탄신 화합물은 당해 분야에 잘 알려져 있고, 알려진 방법에 따라 천연 공급원으로부터 분리되거나, 알려진 방법에 따라 유전적 조작 기술(문헌[Yu et al (2002) PNAS 99:7968-7973] 참조), 또는 합성적으로 제조된 메이탄시놀 및 메이탄시놀 유사체를 사용하여 제조될 수 있다. 하기 기재된 것처럼, 약물은 항체에 접합하기 위한 티올 또는 아민기와 같은 기능적으로 활성인 기의 혼입에 의해 변형될 수 있다.

- [0202] 예시적인 메이탄시노이드 약물 모이어티는, C-19-테클로로(미국 특허 제4,256,746호)(안사미토신 P2의 수소화 리튬 알루미늄 환원에 의해 제조됨); C-20-하이드록시(또는 C-20-테메틸) +/-C-19-테클로로(미국 특허 제 4,361,650호 및 제4,307,016호)(스트렙토마이세스 또는 액티노마이세스를 이용한 탈메틸화 또는 LAH를 사용한 탈염소화에 의해 제조됨); 및 C-20-테메톡시, C-20-아실옥시(--OCOR), +/-테클로로(미국 특허 제4,294,757호)(아실 클로라이드를 사용한 아실화에 의해 제조됨)와 같은 변형된 방향족 고리를 갖는 것 및 다른 위치에서 변형을 갖는 것을 포함한다.
- [0203] 예시적인 메이탄시노이드 약물 모이어티는 또한 C-9-SH(미국 특허 제4,424,219호)(H₂S 또는 P₂S₅와 메이탄시놀의 반응으로 제조됨); C-14-알콕시메틸(테메톡시/CH₂OR)(미국 특허 제4,331,598호); C-14-하이드록시 메틸 또는 아실옥시메틸(CH₂OH 또는 CH₂OAc)(미국 특허 제4,450,254호)(Nocardia로부터 제조됨); C-15-하이드록시/아실옥시(미국 특허 제4,364,866호)(스트렙토마이세스에 의한 메이탄시놀의 전환에 의해 제조됨); C-15-메톡시(미국 특허 제4,313,946호 및 제4,315,929호)(Trewia nudiflora로부터 단리됨); C-18-N-테메틸(미국 특허 제 4,362,663호 및 제4,322,348호)(스트렙토마이세스에 의한 메이탄시놀의 탈메틸화에 의해 제조됨); 및 4,5-데옥시(미국 특허 제4,371,533호)(메이탄시놀의 사염화티탄/LAH 환원에 의해 제조됨)와 같은 변형을 갖는 것을 포함한다.
- [0204] 특허 DM1(참고로 포함된 미국 특허 제5,208,020호에 개시됨) 및 DM4(참고로 포함된 미국 특허 제7,276,497호에 개시됨)가 사용된다. 미국 특허 제5,416,064호; 제6,441,163호; 제7,303,749호; 제7,368,565호; 및 제 7,601,354호; 국제 공보 WO/01/24763호, WO02/098883호, WO02/16368호 및 WO04/1033272호; 및 USSN 12/631,508 호(이들은 모두 전체가 명확히 참고로 포함됨)에서 다수의 추가의 메이탄시노이드 유도체 및 방법을 또한 참조한다.
- [0205] 메이탄시노이드를 함유하는 ADC, 이의 제조 방법, 및 이의 치료학적 용도가 예를 들어 미국 특허 제5,208,020호; 제5,416,064호; 제6,441,163호 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1호(이의 개시내용은 본원에 명확히 참고로 포함됨)에 개시되어 있다. 문헌[Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623 (1996)]은 인간 결장직장암에 지향된 단일클론 항체 C242에 연결된 메이탄시노이드 지정된 DM1을 포함하는 ADC를 기재하였다.
- [0206] 문헌[Chari et al., Cancer Research 52:127-131 (1992)]은 메이탄시노이드가 디설파이드 링커를 통해 인간 결장암 세포주에서의 항원에 결합하는 컷과 항체 A7, 또는 HER-2/neu 종양유전자에 결합하는 다른 컷과 단일클론 항체 TA.1에 접합된 ADC를 기재하고 있다. 약물 접합체는 항체 분자당 메이탄시노이드 분자의 수를 증가시킴으로써 증가할 수 있는 유리 메이탄시노이드 약물과 유사한 세포독성 정도를 달성하였다.
- [0207] 일부 구현예에서, ADC는 돌라스타틴 또는 돌라스타틴 펩타이드 유사체 또는 유도체, 또는 아우리스타틴을 포함한다(미국 특허 제5,635,483호 및 5,780,588호). 돌라스타틴 및 아우리스타틴은 미세소관 동역학, GTP 가수분해, 및 핵 및 세포 분열을 방해하는 것으로 나타났고(Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584), 항암(미국 특허 제5,663,149호) 및 항진균 활성(Pettit et al (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965)을 가진다. 돌라스타틴 또는 아우리스타틴 약물 모이어티는 펩타이드 약물 모이어티의 N(아미노) 말단 또는 C(카복실) 말단을 통해 항체에 부착될 수 있다(국제 특허 공보 WO 02/088172호). 다양한 양태에서, 이중이합체성 항체는 에리블린의 투여를 또한 포함하는 치료 계획의 일부이다.
- [0208] 예시적인 아우리스타틴 구현예는 문헌["Senter et al, Proceedings of the American Association for Cancer Research, Volume 45, Abstract Number 623, presented Mar. 28, 2004]에 개시되고, 미국 특허 공보 제 2005/0238648호(이의 개시내용은 그 전체가 명확히 참고로 포함됨)에 기재된 N 말단 연결된 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF를 포함한다. 예시적인 아우리스타틴 구현예는 MMAE이다(명확히 그 전체가 참고로 포함된 미국 특허 제6,884,869호 참조). 다른 예시적인 아우리스타틴 구현예는 MMAF이다(미국 공보 제 2005/0238649호 및 미국 특허 제5,767,237호 및 제6,124,431호(그 전체가 명확히 참고로 포함됨) 참조).
- [0209] 전형적으로, 펩타이드계 약물 모이어티는 2개 이상의 아미노산 및/또는 펩타이드 단편 사이에 펩타이드 결합을 형성함으로써 제조될 수 있다. 이러한 펩타이드 결합은 예를 들어 펩타이드 화학의 분야에 잘 알려진 액상 합성 방법(문헌[E. Schroder and K. Lubke, "The Peptides", volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press] 참조)에 따라 제조될 수 있다. 아우리스타틴/돌라스타틴 약물 모이어티는 미국 특허 제5,635,483호 및 제5,780,588호; 문헌[Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G. R., et al. Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin

Trans. 15:859-863; 및 Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784]의 방법에 따라 제조될 수 있다.

- [0210] 다른 구현예에서, ADC는 하나 이상의 칼리케아마이신 분자를 포함한다. 예를 들어, 마일로타그(Mylotarg)는 최초의 상업적인 ADC 약물이고 칼리케아마이신 γ 1을 페이로드로 활용한다(그 전체가 참고로 포함된 미국 특허 제 4,970,198호 참조). 추가의 칼리케아마이신 유도체는 미국 특허 제5,264,586호, 제5,384,412호, 제5,550,246호, 제5,739,116호, 제5,773,001호, 제5,767,285호 및 제5,877,296호에 기재되어 있고, 이들은 모두 명확히 참고로 포함된다. 항생제의 칼리케아마이신 패밀리는 피코몰라 농도에서 이중-가닥 DNA 절단을 생성할 수 있다. 칼리케아마이신 패밀리의 접합체의 제조를 위해, 미국 특허 제5,712,374호, 제5,714,586호, 제5,739,116호, 제5,767,285호, 제5,770,701호, 제5,770,710호, 제5,773,001호, 제5,877,296호(모두 American Cyanamid Company)를 참조한다. 사용될 수 있는 칼리케아마이신의 구조 유사체는 γ 1I, α 2I, α 2I, N-아세틸- γ 1I, PSAG 및 θ 1I를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다(Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998), 및 상기 언급된 American Cyanamid의 미국 특허). 항체가 접합될 수 있는 다른 항-종양 약물은 항염산인 QFA이다. 칼리케아마이신 및 QFA 둘 다는 액틴의 세포내 부위를 갖고, 혈장 막을 용이하게 횡단하지 않는다. 따라서, 항체 매개된 내재화를 통한 이 제제의 세포 흡수는 이의 세포독성 효과를 크게 향상시킨다.
- [0211] CC-1065(참고로 포함된 미국 특허 제4,169,888호 참조) 및 두오카마이신은 ADC에 사용된 항종양 항생제의 패밀리의 구성원이다. 이러한 항생제는 아포토시스를 초래하는 사건의 캐스케이드를 개시하는 소름 내의 아데닌의 N3에서 서열 선택적 알킬화 DNA를 통해 작용하는 것으로 보인다. 두오카마이신의 주요 구성원은 두오카마이신 A(참고로 포함된 미국 특허 제4,923,990호) 및 두오카마이신 SA(참고로 포함된 미국 특허 제5,101,038호), 및 미국 특허 제7,517,903호; 제7,691,962호, 제5,101,038호; 제5,641,780호; 제5,187,186호; 제5,070,092호; 제5,070,092호; 제5,641,780호; 제5,101,038호; 제5,084,468호; 제5,475,092호; 제5,585,499호; 제5,703,080호; 제6,989,452호; 제7,087,600호; 제7,129,261호; 제7,498,302호; 제7,507,420호; 및 제5,846,545호; 및 국제 특허 WO2007/089149호 및 WO2009/017394A1호(이들은 모두 명확히 참고로 포함됨)에 기술된 다수의 유사체를 포함한다.
- [0212] 다른 세포독성제
- [0213] 항원 결합 단백질에 접합될 수 있는 다른 항종양제는 미국 특허 제5,053,394호 및 제5,770,710호에 기재된 LL-E33288 복합체로 집합적으로 알려진 제제의 패밀리에 BCNU, 스트렙토조이신, 빈크리스틴 및 5-플루오로우라실뿐만 아니라 에스페라미신(미국 특허 제5,877,296호)을 포함한다.
- [0214] 사용될 수 있는 효소적으로 활성인 독소 및 이의 단편은 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, (슈도모나스 에에루기노사로부터의) 외독소 A 사슬, 리신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 알레우리테스 포디(Aleurites fordii) 단백질, 디안틴 단백질, 피토라카 아메리카나(Phytolacca Americana) 단백질(PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 차란티아(momordica charantia) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시달리스(sapaonaria officinalis) 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센을 포함한다. 예를 들어, 국제 특허 공보 WO 93/21232호를 참조한다.
- [0215] 본 발명은 항원 결합 단백질과 핵산분해 활성을 갖는 화합물(예를 들어, 리보뉴클레아제 또는 DNA 엔도뉴클레아제, 예컨대 데옥시리보뉴클레아제; DNase) 사이에 형성된 ADC를 추가로 포함한다.
- [0216] 종양의 선택적 분포를 위해, 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 이중이합체성 항체)은 고도로 방사성인 원자를 포함할 수 있다. 다양한 방사성 동위원소는 방사접합체의 제조에 이용 가능하다. 예는 At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다.
- [0217] 방사성 또는 다른 표지는 공지된 방식으로 접합체에서 혼입될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드는 생합성되거나, 예를 들어 수소 대신에 플루오린-19를 포함하는 적합한 아미노산 전구체를 사용하여 화학적 아미노산 합성에 의해 합성될 수 있다. Tc99m 또는 I123, Re186, Re188 및 In111과 같은 표지는 펩타이드에서의 시스테인 잔기를 통해 부착될 수 있다. 이트륨-90은 리신 잔기를 통해 부착될 수 있다. IODOGEN 방법(Fraker et al (1978) Biochem. Biophys. Res. Commun. 80: 49-57)은 요오드-123을 혼입하도록 사용될 수 있다. 문헌["Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy" (Chatal, CRC Press 1989)]은 다른 방법을 자세히 기재한다.
- [0218] 일부 경우에, 다른 약물 로딩을 갖는 ADC로부터의 균일한 ADC(여기서, p는 소정의 값임)의 분리, 정제 및 규명은 역상 HPLC 또는 전기천공과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다. 예시적인 구현예에서, p는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 또는 이의 분수이다.

- [0219] 본 발명의 접합체를 제조할 목적을 위해 화합물의 반응을 더 편리하게 만들기 위해 원하는 화합물에 화학 변형이 또한 이루어질 수 있다고 이해될 것이다. 예를 들어, 작용기, 예를 들어, 아민, 하이드록실 또는 설프하이드릴은 약물의 활성 또는 다른 특성에 최소 효과 또는 허용 가능한 효과를 갖는 위치에서 약물에 부착될 수 있다.
- [0220] 링커 단위
- [0221] 전형적으로, 항원 결합 단백질 - 약물 접합체는 약물 단위와 항원 결합 단백질 단위 사이의 링커 단위를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 세포내 또는 세포외 조건 하에 절단 가능하여, 링커의 절단이 적절한 환경에서 항원 결합 단백질로부터 약물 단위를 방출시킨다. 예를 들어, 소정의 프로테아제를 분비하는 고형 종양이 절단 가능한 링커의 표적으로서의 역할을 수행할 수 있고, 다른 구현예에서, 이것은 사용되는 세포내 프로테아제이다. 또 다른 구현예에서, 링커 단위는 절단 가능하지 않고, 약물은 예를 들어 리소솜 내 항체 분해에 의해 방출된다.
- [0222] 일부 구현예에서, 링커는 세포내 환경(예를 들어, 리소솜 또는 엔도솜 또는 소포 내)에 존재하는 절단제에 의해 절단 가능하다. 링커는 예를 들어 비제한적인 예로서 리소솜 또는 엔도솜 프로테아제를 포함하는 세포내 펩티다아제 또는 프로테아제 효소에 의해 절단되는 펩타이드 링커일 수 있다. 일부 구현예에서, 펩타이드 링커는 적어도 2개의 아미노산 길이 또는 적어도 3개의 아미노산 길이 이상이다.
- [0223] 절단제는, 제한 없이, 카텝신 B 및 D 및 플라스민을 포함할 수 있고, 이들은 모두 디펩타이드 약물 유도체를 가수분해하여 표적 세포 내로 활성 약물을 방출시키는 것으로 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123] 참조). CD38을 발현하는 세포에 존재하는 효소에 의해 절단 가능한 펩타이드 링커. 예를 들어, 암성 조직에서 고도로 발현되는 티올 의존성 프로테아제 카텝신-B에 의해 절단 가능한 펩타이드 링커(예를 들어, Phe-Leu 또는 Gly-Phe-Leu-Gly 링커(서열 번호 181))가 사용될 수 있다. 이러한 링커의 다른 예는 예를 들어 미국 특허 제6,214,345호(그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.
- [0224] 일부 구현예에서, 세포내 프로테아제에 의해 절단 가능한 펩타이드 링커는 Val-Cit 링커 또는 Phe-Lys 링커(예를 들어, val-cit 링커를 갖는 독소루비신의 합성을 기재한 미국 특허 제6,214,345호 참조)이다.
- [0225] 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 pH에 민감한데, 즉 소정의 pH 값에서의 가수분해에 민감하다. 전형적으로, pH 민감성 링커는 산성 조건 하에 가수분해 가능하다. 예를 들어, 리소솜에서 가수분해 가능한 산 불안정 링커(예를 들어, 하이드라존, 세미카바존, 티오세미카바존, 시스-아코니트 아마이드, 오르토에스테르, 아세탈, 케탈, 등)가 사용될 수 있다. (예를 들어, 미국 특허 제5,122,368호; 제5,824,805호; 및 제5,622,929호; 문헌[Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661] 참조). 이러한 링커는 혈액 내와 같은 중성 pH 조건 하에서는 상대적으로 안정하지만, 리소솜의 대략적인 pH인 pH 5.5 또는 5.0 미만에서는 불안정하다. 소정의 구현예에서, 가수분해 가능한 링커는 (예를 들어, 아실하이드라존 결합을 통해 치료제에 부착된 티오에테르와 같은) 티오에테르 링커이다(예를 들어, 미국 특허 제5,622,929호 참조).
- [0226] 또 다른 구현예에서, 링커(예를 들어, 디설파이드 링커)는 환원 조건 하에 절단 가능하다. 예를 들어, SATA(N-숙신이미딜-5-아세틸티오아세테이트), SPDP(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트), SPDB(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)부티레이트) 및 SMPT(N-숙신이미딜-옥시카보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)톨루엔)-, 및 SPDB 및 SMPT를 사용하여 형성될 수 있는 것을 포함하는 다양한 디설파이드 링커가 당해 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimager and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987)]을 참조한다. 또한, 미국 특허 제4,880,935호를 참조한다.
- [0227] 다른 구현예에서, 링커는 말로네이트 링커(Johnson et al., 1995, Anticancer Res. 15:1387-93), 말레이미도벤조일 링커(Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304), 또는 3'-N-아미드 유사체(Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12)이다.
- [0228] 또 다른 구현예에서, 링커 단위는 절단성이 아니고, 약물은 항체 분해에 의해 방출된다. 예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 공보 제2005/0238649호를 참조한다.
- [0229] 많은 구현예에서, 링커는 자가-희생이다. 본원에 사용된 바와 같이, "자가 희생 스페이서"라는 용어는 2개의 이격된 화학적 모이어티를 안정한 3자 분자로 공유 연결시킬 수 있는 이작용성 화학적 모이어티를 지칭한다. 이것은 제1 모이어티에 대한 결합이 절단되면 제2 화학적 모이어티로부터 자발적으로 분리될 것이다. 예를 들어, 약

물 및 절단 가능한 기질이 자가 희생 링커를 통해 선택적으로 연결된 약물-절단 가능한 기질 접합체에 관한 국제 출원 공보 WO 2007059404A2호, WO06110476A2호, WO05112919A2호, WO2010/062171호, WO09/017394호, WO07/089149호, WO 07/018431호, WO04/043493호 및 WO02/083180호(이들은 모두 명확히 참고로 포함됨)를 참조한다.

[0230] 종종 링커는 세포의 환경에 실질적으로 민감하지 않고, 즉 항원 결합 단백질-약물 접합체가 세포의 환경(예를 들어, 혈장)에 존재할 때 항원 결합 단백질-약물 접합체의 샘플에서의 약 20%, 15%, 10%, 5%, 3% 이하 또는 약 1% 이하의 링커가 절단된다. 링커가 세포의 환경에 실질적으로 민감하지 않은지의 여부는 예를 들어 혈장과 항원 결합 단백질-약물 접합체 화합물을 사전결정된 기간(예를 들어, 2시간, 4시간, 8시간, 16시간 또는 24시간) 동안 항온처리한 다음 혈장에 존재하는 유리 약물의 양을 정량함으로써 결정될 수 있다.

[0231] 다른 비상호적으로 배타적인 구현예에서, 링커는 세포 내재화를 촉진한다. 소정의 구현예에서, 링커는 치료제에 접합될 때(즉, 본원에 기재된 바와 같은 ADC의 링커-치료제 모이어티의 환경에서) 세포 내재화를 촉진한다. 또 다른 구현예에서, 링커는 본 발명의 아우리스타틴 화합물 및 항원 결합 단백질 둘 다에 접합될 때 세포 내재화를 촉진한다.

[0232] 본 조성물 및 방법과 사용될 수 있는 다양한 예시적인 링커는 국제 특허 공보 WO 2004-010957호 및 미국 공보 제2006/0074008호, 제20050238649호 및 제2006/0024317호(이들의 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0233] 상기 기재된 치료제가 다양한 구현예에서 별개로, 즉 항원 결합 단백질에 접합되지 않고 투여될 수 있다고 이해될 것이다.

[0234] 약물 로딩

[0235] 약물 로딩은 p에 의해 표시되고, 분자에서 항원 결합 단백질당 약물 모이어티의 평균 수이다. 약물 로딩("p")은 항원 결합 단백질당 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상의 모이어티(D)일 수 있지만, 흔히 평균 수는 분수 또는 소수이다. 일반적으로, 1 내지 4의 약물 로딩이 흔히 유용하고, 1 내지 2가 또한 유용하다. 본 발명의 ADC는 1 내지 20의 약물 모이어티의 범위로 접합된 항원 결합 단백질의 집합을 포함한다. 접합 반응으로부터의 ADC의 제조에서의 항원 결합 단백질당 약물 모이어티의 평균 수는 질량 분광법 및 ELISA 검정과 같은 종래의 수단에 의해 규명될 수 있다.

[0236] p의 면에서의 ADC의 정량적 분포가 또한 결정될 수 있다. 일부 경우에, 다른 약물 로딩을 갖는 ADC로부터의 균일한 ADC(여기서, p는 소정의 값임)의 분리, 정제 및 규명은 전기천공과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0237] 일부 ADC에 대해, p는 항원 결합 단백질에서 부착 부위의 수에 의해 제한될 수 있다. 예를 들어, 부착이 시스템인 티올인 경우, 상기 예시적인 구현예에서처럼, 항원 결합 단백질은 오직 하나 또는 여러 시스템인 티올기를 가질 수 있거나, 링커가 부착될 수 있는 오직 하나 또는 여러 충분히 반응성인 티올기를 가질 수 있다. 소정의 구현예에서, 더 높은 약물 로딩, 예를 들어 $p > 5$ 는 소정의 항체-약물 접합체의 응집, 불용성, 독성 또는 세포 투과성 손실을 야기할 수 있다. 소정의 구현예에서, 본 발명의 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 약 8; 약 2 내지 약 6; 약 3 내지 약 5; 약 3 내지 약 4; 약 3.1 내지 약 3.9; 약 3.2 내지 약 3.8; 약 3.2 내지 약 3.7; 약 3.2 내지 약 3.6; 약 3.3 내지 약 3.8; 또는 약 3.3 내지 약 3.7의 범위이다. 실제로, 소정의 ADC에 대해, 항원 결합 단백질당 약물 모이어티의 최적 비율이 8 미만일 수 있고, 약 2 내지 약 5일 수 있는 것으로 나타났다. 미국 공보 제2005/0238649 A1호(그 전체가 본원에 참고로 포함됨)를 참조한다.

[0238] 소정의 구현예에서, 이론적 최대보다 낮은 약물 모이어티는 접합 반응 동안 항원 결합 단백질에 접합된다. 항원 결합 단백질은 하기 기재된 것처럼 약물-링커 중간체 또는 링커 시약과 반응하지 않는 예를 들어 리신 잔기를 함유할 수 있다. 일반적으로, 항체는 약물 모이어티에 연결될 수 있는 많은 유리 및 반응성 시스템인 티올기를 함유하지 않고; 항체에 있는 실제로 대부분의 시스템인 티올 잔기는 디설파이드 브리지로서 존재한다. 소정의 구현예에서, 항체는 반응성 시스템인 티올기를 생성하기 위해 부분 또는 완전 환원 조건 하에 디티오프레이트(DTT) 또는 트리카보닐에틸포스핀(TCEP)과 같은 환원제로 환원될 수 있다. 소정의 구현예에서, 항체는 반응성 친핵성 기, 예컨대 리신 또는 시스템인을 드러내도록 변성 조건으로 처리된다.

[0239] ADC의 로딩(약물/ 항원 결합 단백질 비율)은 상이한 방식으로, 예를 들어 (i) 항체에 대한 약물-링커 중간체 또는 링커 시약의 몰 과량을 제한하여, (ii) 접합 반응 시간 또는 온도를 제한하여, (iii) 시스템인 티올 변형을 위한 부분적 또는 제한적 환원 조건에 의해, (iv) 시스템인 잔기의 수 및 위치가 링커-약물 부착(예를 들어, 국

제 특허 공보 W02006/034488호(그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 바와 같이 제조된 예를 들어 티오Mab 또는 티오Fab)의 수 및/또는 위치의 조절을 위해 변형되도록 항원 결합 단백질의 아미노산 서열의 재조합 기술에 의한 조작에 의해 조절될 수 있다.

[0240] 하나 초과와 친핵성기가 약물-링커 중간체 또는 링커 시약, 이어서 약물 모이어티 시약과 반응하는 경우, 생성된 생성물은 항원 결합 단백질에 부착된 하나 이상의 약물 모이어티의 분포를 가지는 ADC 화합물의 혼합물이라는 것이 이해되어야 한다. 항원 결합 단백질당 약물의 평균 수는 항원 결합 단백질에 특정하고 약물에 특정한 이중 ELISA 항체 검정에 의해 혼합물로부터 계산될 수 있다. 개별 ADC 분자는 질량 분광법에 의해 혼합물에서 확인되고, HPLC, 예를 들어 소수성 상호작용 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

[0241] 일부 구현예에서, 단일 로딩 값을 갖는 균일한 ADC는 전기천공 또는 크로마토그래피에 의해 접합 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0242] 조성물

[0243] 본 발명에 따라 사용하기 위한 제제는 원하는 정도의 순도를 갖는 항원 결합 단백질을 동결건조 제제 또는 수용액의 형태의 선택적인 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합하여 저장에 준비된다 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. [1980]). 본 발명의 조성물은 바람직하게는 무균이다. 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 용량 및 농도에서 수혜자에게 무독성이며, 완충액, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 헥사메타늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올, 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜; 레조르시놀, 시클로헥사놀, 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 당류, 이당류 및 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함하는 기타 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염-형성 반대-이온; 금속 착물(예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.

[0244] 제제는 또한 치료 중인 특정 적응증, 바람직하게는 서로 유해하게 영향을 미치지 않는 상보성 활성을 갖는 것에 필요한 하나 초과와 활성 화합물을 함유할 수 있다. 예를 들어, 다른 특이성을 갖는 항원 결합 단백질을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 상기 조성물은 세포독성제, 사이토카인, 성장 억제제 및/또는 소분자 길항제, 예컨대 본원에 언급된 임의의 약물을 포함할 수 있다. 이러한 분자는 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합되어 적합하게 존재한다.

[0245] 활성 성분은 또한 예를 들어 코아세르베이션 기법에 의하거나 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에, 콜로이드 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로캡슐, 마이크로에멀션, 나노입자 및 나노캡슐)에, 또는 마크로에멀션에 포함될 수 있다. 이러한 기법은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.

[0246] 서방성 제제가 제조될 수 있다. 서방성 제제의 적합한 예는 항원 결합 단백질을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 기질을 포함하며, 이 기질은 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 서방성 기질의 예는 폴리에스테르, 하이드로겔(예를 들어, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드(미국 특허 제3,773,919호), L-글루탐산 및 γ -에틸-L-글루탐산의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 LUPRON DEPOT™(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사 가능한 마이크로캡슐), 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다. 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산과 같은 중합체가 100일 이상 동안 분자의 방출을 가능하게 하는 반면, 특정 하이드로겔은 더 짧은 시간 동안 단백질을 방출한다.

[0247] 캡슐화된 항체가 체내에 오랫동안 남아 있는 경우, 37°C에서 수분에 노출된 결과로 변성 또는 응집되어 생물학적 활성이 상실되고 가능하게는 면역원성이 변할 수 있다. 관련된 메커니즘에 따라 안정화를 위한 합리적인 전략이 고안될 수 있다. 예를 들어, 응집 메커니즘이 티오-디설파이드 교환을 통한 분자간 S-S 결합 형성인 것으로 밝혀지면, 설프하이드릴 잔기를 변형시키고, 산성 용액으로부터 동결건조하고, 수분 함량을 조절하고, 적절한 첨가제를 사용하고, 특정 중합체 기질 조성물을 개발함으로써 안정화를 달성할 수 있다.

- [0248] 투여 양상
- [0249] 항원 결합 단백질 및, 선택적으로 동시치료제, 예컨대 화학치료제(들) 또는 다른 항체 치료제(예를 들어, 항-PD-1 항체)는 임상적으로 허용 가능한 방법, 예컨대 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 관절내, 병변내, 활액내, 척추강내, 경구, 국소, 종양내, 유입 림프절을 통해, 또는 흡입 경로에 따라 대상체에게 투여된다. 항원 결합 단백질의 정맥내 또는 피하 투여가 바람직하다. 볼루스 주사 및 연속 주입은 예를 들어 질환 또는 손상의 부위에서의 국소화된 투여로서 고려된다. 생체의 절차에서의 항원 결합 단백질(선택적으로 다른 치료제와 함께)의 사용이 또한 고려된다. 예를 들어, 환자의 혈액 또는 다른 체액은 생체의 항원 결합 단백질과 접촉하고 선택적으로 투여될 수 있다. 항원 결합 단백질은 적합한 불용성 매트릭스 또는 고체 지지체 재료에 결합될 수 있다.
- [0250] 사용 방법
- [0251] 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 기재된 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 이중이합체성 항체)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 암(예컨대, 전립선암 또는 유방 육종)을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 기재된 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 이중이합체성 항체)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체를 치료하기 위한 본 발명의 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 이중이합체성 항체)의 용도, 예컨대 대상체에서 암(예를 들어, 전립선암 또는 유방 육종)의 치료를 위한 용도를 추가로 제공한다. 암은 바람직하게는 STEAP1의 증가된 발현(예를 들어, 10,000개 초과 STEAP1/세포)과 연관된 암이다. 암의 예는 전립선, 유방, 췌장, 방광, 위장관, 고환, 난소, 자궁경부의 암, 및 육종(유방 육종) 및 흑색종을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0252] 본원에 기재된 대상체를 치료하는 방법은 질환 또는 병태의 개선, 및/또는 질환 또는 병태와 연관된 증상의 개선을 제공하도록 의도된다. 예를 들어, 치료학적 반응은 하기 질환 개선 중 하나 이상을 지칭할 것이다: (1) 신생물 세포의 수의 감소; (2) 신생물 세포사의 증가; (3) 신생물 세포 생존의 억제; (5) 종양 성장 또는 새로운 병변 출현의 억제(즉, 어느 정도까지 느려짐, 바람직하게는 정지); (6) 증가된 환자 생존율; 및/또는 (7) (예를 들어, 전립선암, 빈뇨, 야간뇨, 혈뇨, 배뇨곤란 또는 골 통증의 맥락에서; 유방 육종, 통증, 종차 또는 이환된 부위에서의 압통의 맥락에서) 질환 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상에서의 약간의 경감.
- [0253] 임의의 주어진 질환 또는 병태에서의 치료학적 반응은 그 질환 또는 병태에 특이적인 표준화된 반응 기준에 의해 결정될 수 있다. 종양 반응은 자기 공명 영상화(MRI) 스캔, x-방사선촬영 영상화, 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔, 양전자 방출 단층촬영(PET) 스캔, 골 스캔, 초음파, 종양 생검 샘플링, 종양 항원(예를 들어, 전립선 특이적 항원 (PSA) 및/또는 알파태아단백질(AFP))의 순환 및/또는 측정에서의 종양 세포의 계수와 같은 스크리닝 기법을 이용하여 평가될 수 있다. 이 치료 반응 이외에, 치료를 겪은 대상체는 질환과 연관된 증상의 개선의 유리한 효과를 경험할 수 있다.
- [0254] 대상체는 포유류, 바람직하게는 인간, 선택적으로 인간 남성이다. 암의 맥락에서, 대상체는 질환의 임의의 병기(즉, I 병기, II 병기, III 병기 또는 IV 병기 전립선암)로 진단될 수 있거나, 임상적으로 아직 확인되지 않은 암을 발생시킬 위험에 있을 수 있다.
- [0255] 전립선암에 대해, 대상체는 전립선암 관련 증상(예컨대, 본원에 기재된 것)의 감소, 종양 크기의 감소, 전립선암 마커의 수준의 감소, 새로운 병변의 출현의 속도의 감소 등을 경험할 수 있다. 다양한 양태에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 치료를 모니터링하는 것을 추가로 포함한다. 대상체의 웰빙의 임의의 개선(예를 들어, 임상적으로 검출 가능한 질환의 부재, 새로운 병변의 부재에서 측정 가능한 종양 부담(즉, 대상체에 존재하는 악성 세포의 수 또는 종양 덩어리의 측정된 볼크)의 임의의 감소(예컨대 적어도 약 50% 감소), 통증의 감소, 배뇨의 개선)이 고려된다.
- [0256] 본 발명에 따른 치료는 "치료학적 유효량"의 사용된 약제를 포함한다. "치료학적 유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하기에 필요한 투약량에서 및 그러한 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 치료학적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 대상체에서의 원하는 반응을 유발하는 약제의 능력과 같은 인자에 따라 변할 수 있다. 치료학적 유효량은 또한 치료학적으로 유리한 효과가 임의의 독성 또는 해로운 효과를 능가하는 것이다. 종양 치료에 대한 "치료학적 유효량"은 또한 질환의 진행을 안정화시키는 이의 능력에 의해 측정될 수 있다. 본 발명의 치료학적 유효량의 항원 결합 단백질에 대한 예시적인 비제한적인 범위는 약 0.1 내지 100 mg/kg이다. 비경구 조성물은 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 제제화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 투여량 단위 형태는 치료되는 대상체에 대한 통합 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지

칭하고; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 연관되어 원하는 생물학적 효과를 생성하도록 계산된 치료제의 미리 결정된 분량을 함유한다.

- [0257] 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질(예를 들어, 단일특이적 항체 또는 이중이합체성 항체)은 하나 이상의 추가의 치료제, 예를 들어 화학치료제 또는 면역요법제와 조합되어 사용된다. 추가의 치료제(들)는 연속적으로(서로의 분, 시간, 일 또는 주 내에) 또는 병렬로 투여될 수 있고; 이들은 또한 예비혼합된 단일 조성물에서 환자에게 투여될 수 있다.
- [0258] DNA 손상 화학치료제의 비제한적인 예는 토포아이소머라제 I 억제제(예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸, 캄프토테신 및 이의 유사체 또는 대사물질, 및 독소루비신); 토포아이소머라제 II 억제제(예를 들어, 에토포사이드, 테니포사이드 및 다우노루비신); 알킬화제(예를 들어, 멜팔란, 클로르암부실, 부술판, 티오테파, 이포스파미드, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 데카르바진, 메토크세이트, 미토마이신 C 및 사이클로포스파미드); DNA 인터칼레이터(예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 에피루비신 및 카르보플라틴); DNA 인터칼레이터 및 자유 라디칼 생성제, 예컨대 블레오마이신; 및 뉴클레오사이드 모방체(예를 들어, 5-플루오로우라실, 카페시틴, 겐시타빈, 플루다라빈, 사이타라빈, 머캅토프린, 티오구아닌, 펜토스타틴 및 하이드록시우레아)를 포함한다.
- [0259] 세포 복제를 파괴하는 화학치료제는 파클리탁셀, 도세탁셀, 및 관련 유사체; 카브지탁셀; 빈크리스틴, 빈블라스틴, 및 관련 유사체; 탈리도마이드, 레날리도마이드, 및 관련 유사체(예를 들어, CC-5013 및 CC-4047); 단백질 티로신 키나제 억제제(예를 들어, 이마티닙 메실레이트 및 게피티닙); 프로테아솜 억제제(예를 들어, 보르테오미드); I κ B 키나제의 억제제를 포함하는 NF- κ B 억제제; 암에서 과발현된 단백질에 결합하고 이로써 세포 복제를 하향조절하는 항체(예를 들어, 트라스투주맙, 리툽시맙, 세툽시맙 및 베바시주맙); 및 암에서 상향조절, 과발현 또는 활성화되는 것으로 공지된 단백질 또는 효소의 다른 억제제(이의 억제는 세포 복제를 하향조절함)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0260] 일부 구현예에서, 본 발명의 항원 결합 단백질(예를 들어, 단일특이적 항체 또는 이중이합체성 항체)은 도세탁셀에 의한 치료 전에, 이와 동시에 또는 이것 후에 사용될 수 있다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질(예를 들어, 단일특이적 항체 또는 이중이합체성 항체)은 수술 및/또는 방사선(예를 들어, 외부 빔 또는 근접치료)을 포함하는 치료 계획의 일부로서 투여된다.
- [0261] 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질(예를 들어, 단일특이적 항체 또는 이중이합체성 항체)은 호르몬 치료(예를 들어, 안드로겐 박탈 치료, 예컨대 황체형성 호르몬 방출 호르몬의 방출 또는 생성을 차단하는 제제(예를 들어, 류프롤라이드, 고세렐린, 트립토렐린 또는 데가렐릭스), 항안드로겐(예를 들어, 비칼루타미드, 플루타미드 또는 닐루타미드), 케토코나졸, 아비라테론 아세테이트, 엔잘루타미드)의 투여를 또한 포함하는 치료 계획의 일부로서 제공된다.
- [0262] 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질(예를 들어, 단일특이적 항체 또는 이중이합체성 항체)은 다른 면역요법(예를 들어, 시플루셀-T, 베바시주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 이필리무맙, 트레멜리무맙, AM-224, MDX-1105, 예프틸라기모드 알파(IMP321), 또는 에노블리투주맙(MGA271))의 투여를 또한 포함하는 치료 계획의 일부로서 제공된다. 이와 관련하여, 상기 방법은 선택적으로 상이한 항원을 표적화하는 다른 항원 결합 단백질, 예컨대 암-관련 항원 또는 면역 반응과 연관된 항원의 투여를 포함한다. 예를 들어, 다양한 구현예에서, 항-STEAP1 항원 결합 단백질은 PD-1과 이의 결합 파트너, 예컨대 PD-L1 또는 PD-L2의 하나 이상의 상호작용으로부터 생긴 신호 전달을 감소시키거나 차단하거나 억제하거나 무효화하거나 방해하는 PD-1 표적화 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체)과 함께 대상체에게 투여된다. 특정 양태에서, PD-1 항원 결합 단백질은 PD-L1 및/또는 PD-L2에 대한 PD-1의 결합을 억제한다. 하나의 구현예에서, PD-1 항원 결합 단백질은 기능이상 T 세포의 기능 이상을 줄이기(예컨대, 항원 인식에 대한 효과기 반응을 증강시키기) 위해 PD-1을 통한 신호전달로 매개되는 T 림프구 상에서 발현되는 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개되는 음성적 공동-자극 신호를 감소시킨다. 항-PD-1 항체의 예는 니볼루맙(BMS-936558), 팜브롤리주맙(MK-3475), BMS 936558, BMS-936559, TSR-042(Tesaro), ePDR001(Novartis) 및 피딜리주맙(CT-011)을 포함한다. 본 발명이 PD-1 항원 결합 단백질을 언급하지만, 본 발명은 또한 PD-1과 이의 결합 파트너, 예컨대 PD-L1 또는 PD-L2의 하나 이상의 상호작용으로부터 생긴 신호 전달을 감소시키거나 차단하거나 억제하거나 무효화하거나 방해하는 다른 PD-1 결합 길항제의 사용을 고려한다.
- [0263] 항-STEAP1 항원 결합 단백질과 관련하여 본원에 제공된 본 발명은 또한 항-PD-1 항원 결합 단백질에 적용된다. 예를 들어, 다양한 경우에, 항-PD-1 항원 결합 단백질은 항체, 예컨대 단일클론 IgG이다. 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 1가 또는 2가이다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체,

이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 인간 PD-1에 결합하며, 이는 서열 번호 187의 아미노산 서열을 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 시아노몰거스 PD-1에 결합하며, 이는 서열 번호 188의 아미노산 서열을 갖는다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 인간 PD-1 및 시아노몰거스 PD-1 둘 다에 결합한다.

[0264] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 PD-1로의 결합 강도는 KD의 측면에서 기재될 수 있다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 KD는 약 10^{-1} M, 약 10^{-2} M, 약 10^{-3} M, 약 10^{-4} M, 약 10^{-5} M, 약 10^{-6} M, 약 10^{-7} M, 약 10^{-8} M, 또는 약 10^{-9} M 이하이다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 KD는 마이크로몰 농도, 나노몰 농도, 피코몰 농도 또는 펩토몰 농도이다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 KD는 약 10^{-4} 내지 10^{-6} M, 또는 10^{-7} 내지 10^{-9} M, 또는 10^{-10} 내지 10^{-12} M, 또는 10^{-13} 내지 10^{-15} M의 범위 내이다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 인간 PD-1, 시아노몰거스 PD-1, 또는 둘 다에 대해 높은 친화도를 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 100 pM 미만, 선택적으로, 약 1 pM 내지 약 50 pM의 인간 PD-1에 대한 KD를 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 약 1 pM 내지 약 20 pM 내의 또는 약 10 pM 미만의 인간 PD-1에 대한 KD를 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 100 pM 미만, 선택적으로, 약 1 pM 내지 약 75 pM의 시아노몰거스 PD-1에 대한 KD를 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 약 1 pM 내지 약 20 pM 내의 또는 10 pM 미만의 시아노몰거스 PD-1에 대한 KD를 갖는다.

[0265] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 PD-1 및 PD-L1 또는 PD-L2 사이의 결합 상호작용을 적어도 50% 억제한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 PD-1 및 PD-L1 또는 PD-L2 사이의 결합 상호작용의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70% 억제를 나타낸다.

[0266] 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 혼합 림프구 반응(MLR)에서 T 세포에 의한 IL-2의 PD-1-매개 제조를 억제한다. 예시적인 양태에서, MLR에서 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 IC50은 약 0.1 nM 내지 약 5 nM 내이다. 예시적인 양태에서, MLR에서 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 IC50은 2 nM 미만 또는 1 nM 미만이다. 예시적인 양태에서, MLR에서 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 IC50은 약 0.5 nM 내지 약 2 nM이다.

[0267] PD-1에 결합하는 능력에 대해 항체를 평가하는 방법은 당해 분야에 알려져 있으며, 임의의 적합한 항체-항원 결합 검정, 예를 들어 방사선면역검정(RIA), ELISA, 웨스턴 블롯, 면역침전, SPR, 및 경쟁적 억제 검정(예를 들어, Janeway 등의 하기 문헌 및 미국 특허 출원 공개 제2002/0197266호, 및 경쟁 검정에 관한 상기 부분)을 포함한다. 다른 결합 검정, 예를 들어 항체가 항원, 또는 이의 에피토프에 대한 제2 항체와의 결합에 대해 경쟁하는 능력을 시험하는 경쟁적 결합 검정 또는 경쟁 검정은 항체가 PD-1에 결합하는 능력을 시험하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 출원 공보 제2014/0178905호; 문헌[Chand et al., Biologicals 46: 168-171 (2017); Liu et al., Anal Biochem 525: 89-91 (2017); 및 Goolia et al., J Vet Diagn Invest 29(2): 250-253 (2017)]을 참조한다. 또한, 2개의 항체를 비교하는 다른 방법이 당해 분야에 알려져 있고, 예를 들어, 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 포함한다. SPR은 항체 및 제2 항체의 결합 상수를 결정하기 위해 사용될 수 있고, 두 결합 상수가 비교될 수 있다. 본 발명은 개시된 방법의 맥락에서 PD-1 단백질에 대한 본원에 기재된 임의의 항-PD-1 항체의 결합과 경쟁하거나 이를 교차차단하는 항-PD1 항원 결합 단백질의 사용을 고려한다.

[0268] 인간 및 시아노몰거스 원숭이 PD-1 결합 친화도를 규명하기 위한 대표적인 방법은 하기와 같다. 항체를 가용성, 제조할 수용체 인간 PD-1(1-170)-FLAG-His 또는 시아노몰거스 PD-1(1-167)-FLAG-His의 3배 연속 희석물을 함유하는 웰에서 항온처리한다. 두 경우 모두에서, 30 nM의 상부 PD-1 농도가 선택될 수 있다. 300초 동안의 회합 및 500초 동안의 해리를 사용할 수 있는데, 이들 매개변수는 전형적으로 정확한 동력학 피팅을 위해 충분한 곡률을 생성하기 때문이다. 인간/시아노몰거스 원숭이 PD-1 결합 친화도는 ForteBio Octet HTX 및 RED384 기구로

정량화될 수 있다. 표준 Octet 샘플 완충액은 샘플 희석을 위해, 그리고 결합 기준선, 회합 및 해리 단계를 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 10 mM Tris, pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 0.10 mg/mL BSA, 0.13%(v/v) Triton X-100). ForteBio 원시 데이터는 표준 기기 데이터 분석 소프트웨어(v9 및 v10)를 사용하여 하기 방식으로 가공될 수 있다: (a) 고정화된 표적을 갖지만 상호작용이 없는(즉, 완충액만) 2개의 참조 곡선을 평균내고, 동일한 열에서의 나머지 샘플 곡선으로부터 감산하고; (b) 회합 및 해리 곡선을 단리하고 Y축에 정렬하고; (c) 회합 및 해리 단계간을 정렬하고; (d) Savitzky-Golay 필터링을 구현하여 신호 노이즈를 감소시키고; (e) 각각의 샘플-표적 상호작용에 대한 회합 및 해리 곡선의 생성 세트를 단일 1:1 결합 모델로 전체적으로 피팅하여 회합 속도 상수 k_a 및 해리 속도 상수 k_d 의 측정 값을 결정하고; 평형 해리 상수 K_D 는 해리 및 회합 속도 상수의 비율($= k_d/k_a$)로 계산되었다.

[0269] 예시적인 경우에, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편 또는 항체 단백질 생성물)는 서열 번호 189에 기재된 중쇄(HC) 상보성 결정 영역 1(vhCDR1) 아미노산 서열, 서열 번호 190에 기재된 HC CDR2(vhCDR2) 아미노산 서열, 서열 번호 191에 기재된 HC CDR3(vhCDR3) 아미노산 서열, 서열 번호 192에 기재된 경쇄(LC) CDR1(vlCDR1) 아미노산 서열, 서열 번호 193에 기재된 LC CDR2(vlCDR2) 아미노산 서열 및 서열 번호 194에 기재된 LC CDR3(vlCDR3) 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편 또는 항체 단백질 생성물)는 서열 번호 195의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(vh) 및/또는 서열 번호 196의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(vl)을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편 또는 항체 단백질 생성물)는 서열 번호 197의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열 번호 198의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0270] 예시적인 양태에서, 본원에 기재된 항-STEAP1 작제물은 종양 전이의 억제에 유효하고/하거나 적어도 하나의 세포 집단 상에서 항증식 효과를 갖는 사이토카인, 림포카인, 성장 인자 또는 조혈 인자의 투여를 포함하는 치료 섭생의 일부이다. 이러한 사이토카인, 림포카인, 성장 인자 또는 다른 조혈 인자는 M-CSF, GM-CSF, TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, TNF α , TNF1, TNF2, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, 트롬보포이에틴, 줄기 세포 인자 및 에리트로포이에틴을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 추가의 성장 인자는 예를 들어 안지오팀닌, 뼈 형태형성 단백질-1, 뼈 형태형성 단백질-2, 뼈 형태형성 단백질-3, 뼈 형태형성 단백질-4, 뼈 형태형성 단백질-5, 뼈 형태형성 단백질-6, 뼈 형태형성 단백질-7, 뼈 형태형성 단백질-8, 뼈 형태형성 단백질-9, 뼈 형태형성 단백질-10, 뼈 형태형성 단백질-11, 뼈 형태형성 단백질-12, 뼈 형태형성 단백질-13, 뼈 형태형성 단백질-14, 뼈 형태형성 단백질-15, 뼈 형태형성 단백질 수용체 IA, 뼈 형태형성 단백질 수용체 IB, 뇌 유래 영양 인자, 섬모 영양 인자, 섬모 영양 인자 수용체 α , 사이토카인-유도 호중구 화학주성 인자 1, 사이토카인-유도 호중구, 화학주성 인자 2 α , 사이토카인-유도 호중구 화학주성 인자 2 β , β 내피 세포 성장 인자, 엔도텔린 1, 상피-유래 호중구 유인제, 교모 세포주-유래 영양 인자 수용체 α 1, 교모 세포주-유래 영양 인자 수용체 α 2, 성장 관련 단백질, 성장 관련 단백질 α , 성장 관련 단백질 β , 성장 관련 단백질 χ , 해파린 결합 표피 성장 인자, 간세포 성장 인자, 간세포 성장 인자 수용체, 인슐린-유사 성장 인자 I, 인슐린-유사 성장 인자 수용체, 인슐린-유사 성장 인자 II, 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질, 각질세포 성장 인자, 백혈병 억제 인자, 백혈병 억제 인자 수용체 α , 신경 성장 인자, 신경 성장 인자 수용체, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 프리-B 세포 성장 자극 인자, 줄기 세포 인자, 줄기 세포 인자 수용체, 전환 성장 인자 α , 전환 성장 인자 β , 전환 성장 인자 β 1, 전환 성장 인자 β 1.2, 전환 성장 인자 β 2, 전환 성장 인자 β 3, 전환 성장 인자 β 5, 잠복 전환 성장 인자 β 1, 전환 성장 인자 β 결합 단백질 I, 전환 성장 인자 β 결합 단백질 II, 전환 성장 인자 β 결합 단백질 III, 종양 괴사 인자 수용체 I형, 종양 괴사 인자 수용체 II형, 유로키나제-유형 플라스미노겐 활성화제 수용체, 및 키메라 단백질 및 이의 생물학적 또는 면역학적 활성 단편을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-STEAP1 작제물은 상기 언급된 사이토카인, 림포카인, 성장 인자, 또는 다른 조혈 인자 중 임의의 하나에 대해 특이적인 항체의 투여를 수반하는 치료학적 섭생의 일부로서 투여된다.

[0271] 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 항-STEAP1 항원 결합 단백질 또는 이중이합체성 항체의 용도를 고려한다. 선택적으로, 약제는 유효량의 항-PD-1 항원 결합 단백질(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 항-PD-1 항원 결합 단백질)과 회합된 유효량의 항-STEAP1 항원 결합 단백질 또는 이중이

합체성 항체의 투여를 위한 것이다.

[0272] 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 데(즉, 이를 필요로 하는 대상체에서 암, 예컨대 전립선 암 또는 유방 암을 치료하는 방법에서) 사용하기 위한 본원에 기재된 항-STEAP1 항원 결합 단백질 또는 이중이합체성 항체를 추가로 고려한다. 선택적으로, 항-STEAP1 항원 결합 단백질 또는 이중이합체성 항체는 항-PD1 항원 결합 단백질과 투여된다. "함께(with) 투여한다"란 항-STEAP1 항원 결합 단백질 또는 이중이합체성 항체가 항-PD1 항원 결합 단백질의 투여를 포함하는 치료학적 접세의 일부라는 것이 의도된다. 실제로, 항-STEAP1 항원 결합 단백질(예를 들어, 이중이합체성 항체)은 항-PD1 항원 결합 단백질에 의한 치료 전에, 이와 동시에 또는 이것 후에 사용될 수 있다. 항-STEAP1 항원 결합 단백질 또는 이중이합체성 항체 및 항-PD1 항원 결합 단백질의 투여는 동시에 일어날 필요는 없지만, 본 발명은 성분들이 동일한 약제학적 조성물에 포함되고 함께 투여되는 구현예를 고려한다. 본 발명은 또한 항-STEAP1 항원 결합 단백질 또는 이중이합체성 항체 및 항-PD1 항원 결합 단백질이 별개의 약제학적 조성물에 존재하고 이들이 병렬로 투여되거나 시간상 가깝게 투여되는 치료 방법을 제공한다. 항-STEAP1 항원 결합 단백질 또는 이중이합체성 항체 및 항-PD1 항원 결합 단백질은 임의의 순서로 연속으로(예를 들어, 서로 내에 분, 시간, 일 또는 주 내에) 투여될 수 있다. 투여 양상은 하기 기재되어 있다.

[0273] 본원에 기재된 항-STEAP1 항원 결합 단백질은 또한 시험관내 또는 생체내 예를 들어 STEAP1의 존재를 검출하도록 검정에서 사용될 수 있다. 항원 결합 단백질은 또한 예를 들어 면역진화도 크로마토그래피에 의해 STEAP1을 정제하도록 사용될 수 있다.

[0274] 핵산, 벡터, 숙주 세포

[0275] 본 발명은 본원에 기재된 항원 결합 단백질(예를 들어, 단일특이적 항체 또는 이중이합체성 항체)을 암호화하는 핵산 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명의 항원 결합 단백질의 성분을 암호화하는 핵산은 당해 분야에 공지된 것처럼 항원 결합 단백질을 제조하기 위해 사용된 숙주 세포에 따라 발현 벡터로 혼입될 수 있다. 발현 벡터의 예는 플라스미드, 바이러스 벡터, 비에피솜 포유류 벡터 및 다른 발현 벡터를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일반적으로, 원하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열은 임의의 수의 조절 요소(프로모터, 복제 기원, 선택 가능한 마커, 리보솜 결합 부위, 인두서 등)에 작동가능하게 연결된다. 발현 벡터는 염색체외 또는 통합 벡터일 수 있다.

[0276] 본 발명의 핵산 및/또는 발현 벡터는 선택적으로 포유류, 박테리아, 효모, 곤충 및/또는 진균 세포를 포함하는 당해 분야에 공지된 임의의 수의 상이한 유형의 숙주 세포로 도입되고, 포유류 세포(예를 들어, CHO 세포)는 많은 구현예에서 사용된다. 다른 양태에서, 본 발명은 항원 결합 단백질을 암호화하는 발현 벡터가 도입된 이러한 숙주 세포를 제공한다. 적합한 포유류 숙주 세포주의 예는 원숭이 신장 세포(ATCC CRL 1651)(Gluzman et al., 1981, Cell 23:175), L 세포, 인간 배아 신장 293 세포 또는 이의 유도체(예를 들어, HEK293T, HEK293-EBNA), C127 세포, 마우스 배아 섬유아세포(3T3 세포)(ATCC CCL 163), 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 및 이의 유도체(예를 들어, CHO-K1, CHO pro-3), 마우스 골수종 세포(예를 들어, NS0, GS-NS0, Sp2/0), 인간 자궁경부암 세포(HeLa 세포), 베이비 햄스터 신장(BHK) 세포 (ATCC CRL 10) 세포주, 인간 골육종 상피 세포 U2-OS, 샘암종 인간 폐포 기저 상피 세포(A549), 인간 섬유육종 세포(HT1080), 마우스 뇌종양 세포(CAD), 배아 암종 세포(P19), 마우스 신경모세포종 세포 (N2a), 인간 유방암 세포(MCF-7), 망막모세포종 세포(Y79), 인간 망막모세포종 세포(SO-Rb50), 인간 간암 세포(Hep G2), 마우스 B 골수종 세포(J558L), 및 아프리카 그린 원숭이 신장 세포(예를 들어, COS 세포, VERO 세포 및 이의 유도체(문헌[McMahan et al., 1991, EMBO J. 10: 2821]에 기재된 것처럼 아프리카 그린 원숭이 신장 세포주 CVI (ATCC CCL 70)로부터 유래된 CVI/EBNA 세포주를 포함)의 COS-7 계통을 포함한다. 형질전환된 세포는 항원 결합 단백질의 발현을 촉진하는 조건 하에 배양되고, 단백질은 종래의 단백질 정제 절차에 의해 회수된다. 하나의 이러한 정제 절차는 예를 들어 이것에 결합된 STEAP1의 전부 또는 일부(예를 들어, 하나 이상의 세포외 루프)를 갖는 매트릭스에 걸쳐 친화도 크로마토그래피의 사용을 포함한다. 본원의 사용에 고려되는 항원 결합 단백질은 실질적으로 오염 내인성 재료가 없는 실질적으로 균일한 재조합 항원 결합 단백질을 포함한다.

[0277] 이중이합체성 항체와 관련하여, 다양한 양태에서, 제1 단량체를 암호화하는 핵산, 제2 단량체를 암호화하는 핵산, 및 공통 경쇄를 암호화하는 핵산을 포함하는 조성물이 제공된다. 본 발명은 또한 단량체 및 공통 경쇄의 일부, 예를 들어 STEAP1에 결합하는 본원에 개시된 6개의 CDR을 포함하는 항-STEAP1 Fab 또는 항체 단편, 항-CD3 scFv, STEAP1 및/또는 CD3에 결합하는 가변 경 도메인 및/또는 가변 중 도메인 등을 암호화하는 핵산 작제물을 제공한다.

[0278] 일부 구현예에서, 각각의 단량체를 암호화하는 핵산 및 선택적으로 공통 경쇄를 암호화하는 핵산은 각각 일반적

으로 상이한 또는 동일한 프로모터 대조군 하에 단일 발현 벡터 내에 함유된다. 다양한 구현예에서, 이들 2개의 또는 3개의 핵산의 각각은 상이한 발현 벡터에 함유된다. 미국 특허 공보 2016/0215063호(특히 재조합 항체 생성의 토의와 관련하여 본원에 그 전체가 참고로 포함됨)에 기재된 것처럼, 상이한 벡터 비율은 이중이합체 형성을 유도하도록 사용될 수 있다. 놀랍게도, 항체 작제물이 1:1:2 비율로 제1 단량체:제2 단량체:경쇄를 포함하는 경우에, 이것은 반드시 최고의 결과를 제공하는 비율이 아니다. 본원에 참고로 포함된 미국 특허 공개 제 2016/0215063호의 도 65를 참조한다. 다양한 양태에서, 본 발명은 a) 제1 단량체를 암호화하는 제1 핵산을 포함하는 제1 발현 벡터; b) 제2 단량체를 암호화하는 제2 핵산을 포함하는 제2 발현 벡터; 및 c) 공통 경쇄를 암호화하는 제3 핵산을 포함하는 제3 발현 벡터를 포함하는 핵산 조성물을 제공한다. 대안적인 구현예에서, 공통 경쇄를 암호화하는 제3 핵산은 제1 핵산 또는 제2 핵산과 동일한 발현 벡터에 존재한다.

[0279] 이중이합체성 항체는 선택적으로 발현 벡터(들)를 포함하는 숙주 세포를 배양하여 만든다. 제조되면, 전형적으로 이온 교환 크로마토그래피 단계를 포함하는 항체 정제 단계가 수행된다. 본원에 기재된 것처럼, 적어도 0.5 만큼 다른 2개의 단량체의 pI를 갖는 것은 이온 교환 크로마토그래피 또는 등전점 전기영동 또는 등전점에 민감한 다른 방법에 의한 분리를 허용할 수 있다. 즉, 각각의 단량체가 상이한 pI를 갖고 이중이합체가 또한 구별되는 pI를 가져서, 등전위 정제 이중이합체를 수월하게 하는(예를 들어, 음양이온 교환 칼럼, 양이온 교환 칼럼), 각각의 단량체의 등전점(pI)을 변경하는 pI 치환의 포함. 이 치환은 또한 정제후 임의의 오염 mAb 동종이합체의 결정 및 모니터링(예를 들어, IEF 겔, cIEF 및 분석용 IEX 칼럼)을 돕는다.

[0280] 키트

[0281] 일부 구현예에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 키트에 제공된다. 예시적인 양태에서, 키트는 단위 용량(즉, 적합한 담체에 분산된 별개의 양)으로서 항원 결합 단백질을 포함한다. 예시적인 양태에서, 키트는 몇몇 단위 용량, 예컨대 단위 용량의 1주 또는 1개월 공급을 포함하며, 선택적으로, 각각 개별적으로 포장되거나 달리 다른 단위 용량으로부터 분리된다. 일부 구현예에서, 키트/단위 용량의 성분은 환자에 대한 투여 지침과 함께 포장된다. 일부 구현예에서, 키트는 환자에 대한 투여를 위한 하나 이상의 장치, 예컨대 바늘 및 전달 장치(예컨대, 주사기) 등을 포함한다. 일부 양태에서, 항원 결합 단백질은 사용 준비 형태, 예를 들어 주사기, 정맥내 백 등으로 예비 포장될 수 있지만, 항원 결합 단백질이 재구성을 요하는 동결건조된 형태로 제공될 수 있다는 것이 또한 고려된다. 일부 양태에서, 키트는 본원에서 기재된 임의의 것들을 포함하는 다른 치료제 또는 진단제 또는 약학적으로 허용 가능한 담체(예를 들어, 용매, 완충제, 희석제 등)를 추가로 포함한다.

[0282] 본원에서 언급되는 간행물, 특허 출원 및 특허를 포함하는 모든 참고문헌은 각각의 참고문헌이 참조로 포함되며 본원에 그 전문을 나타냄을 개별적이고 구체적으로 나타낸 것과 같은 정도로 본원에 참조로 포함된다.

[0283] 하기 실시예는 단지 본 발명을 예시하도록 주어지고, 어떤 방식으로든 이의 범위를 제한하지 않는다.

[0284] 실시예

[0285] 실시예 1

[0286] 이 실시예는 상기 기재된 바와 같은 단일특이적 항체를 사용한 전립선암 세포의 표면에서의 STEAP1의 검출을 기재한다.

[0287] STEAP1에 대해 지향된 CRISPR 작제물을 사용하여 STEAP1 발현이 소실되도록 조작된 전립선암 세포(C4-2B luc 세포(도 11의 A) 또는 C4-2B luc^{STEAP1 KO} 세포(도 11의 B))는 4°C에서 1시간 동안 10 µg/ml의 농도로 아이소타입 대조군 항체 또는 항-STEAP1 마우스 단일클론 항체(Ab-Am)와 항온처리되었다. 세포-결합된 Ab-Am은 FITC-접합된(도 11의 A) 또는 APC-접합된 항-마우스 IgG 2차 항체(도 11의 B)와의 항온처리 후 유세포분석법에 의해 검출되었다. STEAP1 의존적 신호를 확인하는 FITC 또는 APC 형광은 히스토그램(실선 회색 히스토그램)으로 작도되고, 아이소타입 대조군(백색 히스토그램)과 비교되었다. 결과는 도 11의 A 및 도 11의 B에 기재되어 있다.

[0288] 실시예 2

[0289] 이 실시예는 항-STEAP1 항체의 규명을 기재한다.

[0290] 22개의 항-인간 STEAP1 마우스 단일클론 항체의 패널이 생성되었다. 항체 A는 Ab-A(60.1), Ab-B(3.6), Ab-C(2.4) 및 Ab-D(4.3)의 시험된 다른 것과 비교하여 개선된 유세포분석법 결합 특성(모 mAb 결합 LnCAP(+)/DU145(-) FACS 이동(배수))을 입증하였다.

[0291] 본 발명의 항체에 의해 인식된 STEAP1의 영역을 결정하기 위해, 키메라 작제물이 생성되었고, 여기서 STEAP1의

3개의 세포의 루프의 각각은 STEAP2의 상응하는 영역으로 대체되고 293 세포에서 발현되었다. Ab-A는 STEAP1에 결합하고 STEAP2에 결합하지 않는다. STEAP2로부터의 상응하는 루프에 의한 STEAP1의 세포의 루프 1 및 3의 대체는 결합을 무효화하지만, 세포의 루프 2가 STEAP2 대응물로 대체될 때 STEAP1에 대한 Ab-A 결합은 파괴되지 않았다. Ab-A는 세포의 루프 2의 밖의 STEAP1에 결합하는 것으로 보인다.

[0292] Ab-A1, Ab-A2(N67Q), 및 Ab-B1의 STEAP-1 결합 아암 및 항-CD3 결합 아암을 포함하는 이중이합체성 항체는 예를 들어 미국 특허 공보 제2016/0215063호에 기재된 바와 같은 "XmAb" 형식으로 제조되었다. 이 이중이합체성 항체는 TDCC 활성(pM)을 나타냈다: Ab-A1x (273.8), Ab-A2x (387.9) 및 Ab-B1x (128.7).

[0293] 실시예 3

[0294] 이 실시예는 C4-2B 세포에 대한 상이한 스캐폴드를 갖는 항-STEAP1/항-CD3 이중특이적 항체(XmAb)와 본 발명의 이중이합체성 항-STEAP1/항-CD3(Xmab²⁺¹)의 (EC50에 의해 규명된) 결합을 비교한다.

[0295] "XmAb" 형식에서의 3개의 항-STEAP1 인간화된 항체(Ab-A1, Ab-A2(N67Q) 및 Ab-B1)는 예를 들어 미국 특허 공보 제2016/0215063호(특히 "병 오프너" 형식의 설명과 관련하여 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바대로 생성되었다. XmAb 형식은 항-CD3 scFv에 부착된 Fc 도메인을 포함하는 제1 중쇄; Fc 도메인 및 제1 가변 중 도메인을 포함하는 제2 중쇄; 및 가변 경 도메인 및 불변 경 도메인을 포함하는 경쇄를 포함한다. 가변 중 도메인 및 상가변 경 도메인은 STEAP1에 결합한다. 2개의 항-STEAP1 인간화된 항체는 이중이합체성 XmAb²⁺¹ 형식(Ab-A1 XmAb²⁺¹ 및 Ab-B1 XmAb²⁺¹)에서 생성되었다. Ab-A1 XmAb²⁺¹ 및 Ab-B1 XmAb²⁺¹의 CDR 서열은 서열 번호 11-16(Ab-A1 XmAb²⁺¹) 및 서열 번호 30-35(Ab-B1 XmAb²⁺¹)에 기재되어 있다. 본원에서 Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹이라 지정된 N67Q 변형을 갖는 Ab-A1 XmAb²⁺¹의 변이체가 또한 생성되었다. Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹의 CDR 서열은 서열 번호 11-13, 14, 16 및 21에 기재되어 있다. 항체 지칭 Ab-A2 및 Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹은 본원에서 상호교환되어 사용된다. C4-2B 전립선암 세포의 표면에 발현된 STEAP1에 결합하는 이중이합체성 이중특이적 항체의 능력은 인간화되지 않은 XmAb 형식(Ab-Mx1, Ab-Mx2 및 Ab-Mx3)에서의 3개의 마우스 항-STEAP1 항체와 함께 평가되었다.

[0296] C4-2B-Luc 세포는 4°C에서 1시간 동안 5 μM까지 증가하는 농도의 Ab-A1 XmAb²⁺¹, Ab-A1 Xmab, Ab-B1 Xmab, Ab-Mx1, Ab-Mx2 및 Ab-Mx3와 항온처리되었다. 세포 결합된 항체는 APC 접합된 항-인간 IgG 2차 항체와의 항온처리 후 유세포분석법 및 시험된 각각의 항체의 증가하는 농도에서의 APC 채널의 평균 형광 강도(MFI)에 의해 검출되었다. 표 3에 기재된 것처럼, Ab-A1 Xmab²⁺¹은 XmAb 형식(즉, Ab-A1 Xmab)에서의 동일한 결합제의 결합 EC50보다 65배 더 낮은 세포 결합을 나타냈고, 이는 상응하는 XmAb의 결합도를 넘어 매우 강한 결합도를 나타냈다. XmAb²⁺¹ 형식은 전립선암 세포에서 발현된 STEAP1에 대한 Ab-A 결합제의 결합을 상당히 개선하였다.

표 3

C4-2B 세포에 대한 항-STEAP XmAb 및 항-STEAP Xmab²⁺¹의 결합 EC50

항체 분자	EC50 (nM)
Ab-A1 Xmab	144.0
Ab-B1 Xmab	798.1
Ab-Mx1	1226
Ab-Mx2	1252
Ab-Mx3	5005
Ab-A1 XmAb ²⁺¹	2.203

[0297]

[0298] 실험은 다양한 형식(Ab-A(전통적인, 단일특이적 항체, 인간화되지 않음), Ab-A1 XmAb 형식, Ab-A1 Xmab²⁺¹ 형식, 및 Ab-A2(N67Q) Xmab²⁺¹ 형식(N67Q 변형을 가짐)) 및 Ab-B XmAb 형식에서 Ab-A로 반복되었다. C4-2B-Luc 세포를 4°C에서 1시간 동안 5 μM 이하의 증가하는 농도의 항-STEAP1 XmAb 또는 XmAb²⁺¹ 분자와 항온처리하였다. 세포 결합된 XmAb는 APC 접합된 항-인간 IgG 2차 항체와의 항온처리 후 유세포분석법에 의해 검출되고, 각각의 항-STEAP1 XmAb 분자의 증가하는 농도에서의 APC 채널의 평균 형광 강도(MFI)가 나타났다. 결과는 하기 도 12a-12c 및 도 13 및 표 4에 기재되어 있다.

표 4

C4-2B luc 세포에 대한 결합 EC50

형식	STEAP1 결합제	결합제 종	EC ₅₀ (nM)
mAb	Ab-A	마우스	1.2
XmAb	Ab-A1 Xmab	인간화된	144
XmAb ²⁺¹	Ab-A1 XmAb ²⁺¹	인간화된	2.2
XmAb ²⁺¹	AbA2-(N67Q) XmAb ²⁺¹	인간화된	1.2
XmAb	Ab-B1 Xmab	인간화된	48.9

[0299]

[0300]

항체는 모두 이중이합체성 형식과 무관하게 STEAP1에 결합하였다. XmAb²⁺¹ 형식은 다른 항체 형식과 비교하여 STEAP1에 대한 개선된 결합을 나타냈다.

[0301]

TDCC 활성은 또한 상기 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 평가되었다. 모든 시험된 항체는 TDCC 활성을 나타내고, XmAb²⁺¹에서의 항체는 Xmab 항체보다 더 양호한 활성을 나타냈다: Ab-A XmAb(EC50=274 pM, EC90=438 pM), Ab-A1 Xmab(EC50=388 pM, EC90=722 pM), Ab-B1 Xmab(EC50=129 pM, EC90=265 pM), Ab-A1 Xmab²⁺¹(EC50=6 pM, EC90=11 pM) 및 Ab-B1 Xmab²⁺¹(EC50=19 pM, EC90=43 pM).

[0302]

실시예 5

[0303]

이 실시예는 항-STEAP1 XmAb 및 XmAb²⁺¹에 의해 매개된 인간 T 세포에 의한 인간 종양 세포주 C4-2B luc의 용리를 규명한다.

[0304]

C4-2B luc 전립선암 세포는 48시간 동안 10 내지 1의 E:T 세포 비율의 인간 pan-T 세포 및 증가하는 농도의 (도 14a) Ab-A1 XmAb, (도 14b) Ab-A1 XmAb²⁺¹ 또는 (도 14c) Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹ 형식(N67Q 치환을 가짐)와 동시배양되었다. 표적 세포 용해는 루시퍼라제 활성 측정에 의해 모니터링되고, 특이적 세포독성은 무 XmAb 조절 조건과 비교하여 각각의 농도에서 작도되었다. 도 14a-도 14c에 도시된 것처럼, Ab-A1 Xmab, Ab-A1 XmAb²⁺¹ 및 Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹은 표적 세포 용해를 매개하는 데 성공적이었다.

[0305]

실시예 6

[0306]

이 실시예는 STEAP1-발현 세포 및 STEAP를 발현하지 않는 세포 사이를 구별하는 본 발명의 이중이합체성 항체의 능력을 나타낸다.

[0307]

STEAP1-양성 C4-2B luc 전립선암 세포(●) 및 STEAP1-음성 C4-2B luc^{STEAP1 KO} 세포(■)는 48시간 동안 10 대 1의 E:T 세포 비율의 인간 pan-T 세포 및 증가하는 농도의 Ab-A1 XmAb²⁺¹과 동시배양되었다. 표적 세포 용해는 루시퍼라제 활성 측정에 의해 모니터링되고, 특이적 세포독성은 조절 조건(XmAb 결여)과 비교하여 각각의 농도에서 작도되었다. 결과는 하기 도 15 및 표 5에 기재되어 있다. Ab-A1 XmAb²⁺¹은 STEAP1 발현을 낮아짓키도록 변형된 C4-2B luc 세포가 아니라 인간 종양 세포주 C4-2B luc의 표적 세포 용해를 용량 의존적으로 매개하였다.

표 5

항-STEAP1 XmAb(Ab-A1 XmAb) 및 XmAb²⁺¹(Ab-A1 및 Ab-A2(N67Q)) 변이체를 갖는 C4-2B luc 및 C4-2B luc^{STEAP1KO}에 대한 T 세포 의존적 세포 독성(TDCC) EC50

형식	STEAP1 결합제	결합제 종	표적 세포주	TDCC EC ₅₀ (pM)
XmAb	Ab-A1	인간화된	C4-2B luc	324.9
XmAb ²⁺¹	Ab-A1	인간화된		6.3
XmAb ²⁺¹	Ab-A2(N67Q)	인간화된		5.4
XmAb ²⁺¹	Ab-A1	인간화된	C4-2B luc ^{STEAP1KO}	> 10,000

[0308]

[0309]

추가로, 인간 STEAP1(도 16의 A) 또는 모 293T 세포(도 16의 B)로 안정하게 형질주입된 293T 세포를 4℃에서 1 시간 동안 10 µg/ml의 농도에서 아이소타입 대조군 항체 또는 항-STEAP1 Ab-A 마우스 단일클론 항체(Ab-Am; 이 중특이적 형식 무)와 항온처리하였다. 세포 결합된 Ab-Am은 FITC 접합된 항-마우스 IgG 2차 항체(도 16의 A)와 의 항온처리 후 유세포분석법에 의해 검출되었다. STEAP1 의존적 신호를 확인하는 FITC 형광은 히스토그램(실선 회색 히스토그램)으로 작도되고, 아이소타입 대조군(백색 히스토그램)과 비교되었다. 도 16의 A 및 도 16의 B에 도시된 것처럼, Ab-Am은 시험된 세포 집단 둘 다에서 발현된 STEAP-1을 검출하였다.

[0310]

도 16의 C는 48시간 동안 10 대 1의 E:T 세포 비율의 인간 pan-T 세포와 STEAP1-안정한 293T 세포(●) 및 STEAP1-음성 모 293T 세포(■) 및 증가하는 농도의 Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹의 동시배양의 결과를 예시한다. 표적 세포 용해는 루시페라제 활성 측정에 의해 모니터링되고, 특이적 세포독성은 무 XmAb 조절 조건과 비교하여 각각의 농도에서 작도되었다. 결과는 하기 도 16의 A-도 16의 C 및 표 6에 기재되어 있다. 항-STEAP1/항-CD3 이중이 합체성 항체는 STEAP1 발현 세포의 세포 용해를 선택적으로 매개하였다.

표 6

Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹을 갖는 인간 STEAP1 및 모 293T 세포로 안정하게 형질주입된 293T 세포에 대한 T 세포 의존적 세포 독성(TDCC) EC50

분자 형식	STEAP1 바인더	결합제 종	표적 세포주	TDCC EC ₅₀ (pM)
XmAb ²⁺¹	Ab-A2(N67Q)	인간화된	293T / STEAP1	0.1
XmAb ²⁺¹	Ab-A2(N67Q)	인간화된	293T / 모체	> 10,000

[0311]

[0312]

STEAP1-양성 C4-2B luc 전립선암 세포는 또한 48시간 동안 10 대 1의 E:T 세포 비율의 인간 pan-T 세포 및 증가하는 농도의 Ab-B1 Xmab(●) 또는 Ab-B1 XmAb²⁺¹(■)과 동시배양되었다. 도 17a에 도시된 것처럼, Ab-B1 Xmab 및 Ab-B1 XmAb²⁺¹은 C4-2B luc 전립선암 세포의 표적 세포 용해를 매개하였다.

[0313]

C4-2B luc 전립선암 세포는 48시간 동안 10 대 1의 E:T 세포 비율의 인간 pan-T 세포 및 증가하는 농도의 XmAb²⁺¹ Ab-B1-G37A(G37A 치환을 갖는 XmAb²⁺¹)(■), XmAb²⁺¹ Ab-B1-S39A(S39A 치환을 갖는 XmAb²⁺¹ 형식)(▲), 또는 XmAb²⁺¹ Ab-B1-G37A/S39A(G37A 및 S39A 치환 둘 다를 갖는 XmAb²⁺¹ 형식)(▼)와 동시배양되었다. 도 17b에 도시된 것처럼, Ab-B1 변이체(즉, Ab-B1-G37A, Ab-B1-S39A 및 Ab-B1-G37A/S39A)는 C4-2B luc 전립선암 세포의 표적 세포 용해를 매개하였다. 또한 하기 표 7을 참조한다. 유사하게, STEAP1-음성 C4-2B luc^{STEAP1 KO} 암 세포는 48 시간 동안 10 대 1의 E:T 세포 비율의 인간 pan-T 세포 및 증가하는 농도의 Ab-B1 XmAb²⁺¹(●), Ab-B1-G37A(■), Ab-B1-S39A(▲) 또는 Ab-B1-G37A/S39A (▼)와 동시배양되었다. 표적 세포 용해는 루시페라제 활성 측정에 의해 모니터링되고, 특이적 세포독성은 무 XmAb 조절 조건과 비교하여 각각의 농도에서 작도되었다. 결과는 하기 도 17c 및 표 7에 기재되어 있다. 항-STEAP1/항-CD3 이중이합체성 항체는 STEAP1-발현 세포의 세포

용해를 선택적으로 매개하고, 본 발명의 $XmAb^{2+1}$ 형식은 다른 형식을 능가하였다.

표 7

Ab-B1 변이체를 갖는 C4-2B luc 및 C4-2B luc^{STEAP1KO}에 대한 T 세포 의존적 세포 독성(TDCC) EC₅₀

분자 형식	STEAP1 결합제	표적 세포주	TDCC EC ₅₀ (pM)
$XmAb$	Ab-B1	C4-2B luc	326.2
$XmAb^{2+1}$	Ab-B1		111.9
$XmAb^{2+1}$	Ab-B1-G37A		42.5
$XmAb^{2+1}$	Ab-B1-S39A		34.9
$XmAb^{2+1}$	Ab-B1-G37A/S39A		184.8
$XmAb^{2+1}$	Ab-B1	C4-2B luc ^{STEAP1 KO}	>10,000
$XmAb^{2+1}$	Ab-B1-G37A		>10,000
$XmAb^{2+1}$	Ab-B1-S39A		>10,000
$XmAb^{2+1}$	Ab-B1-G37A/S39A		>10,000

실시예 7

이 실시예는 인간 및 시아노물거스 CD3 ε에 대해 Ab-A2(N67Q) $XmAb^{2+1}$ 인 본 발명의 이중이합체성 항체의 평형 결합 상수(KD)를 규명한다.

제조합 인간 또는 시아노물거스 CD3 ε에 대한 친화도 Ab-A2(N67Q) $XmAb^{2+1}$ 은 표면 플라스몬 공명(SPR - Pioneer Fe)을 이용하여 측정되었다. 제조합 인간 CD3 ε-Fc 및 시아노물거스 CD3 ε-Fc는 약 60 RU에서 표준 아민 커플링 절차를 이용하여 CM5 칩 표면에 부동화되었다. Ab-A2(N67Q) $XmAb^{2+1}$ 은 100, 33.3, 11.1 및 3.7 nM의 농도로 주사되었다. 리간드에 대한 Ab-A2(N67Q) $XmAb^{2+1}$ 상호작용의 회합 및 해리 속도는 하기 표 8에 기재된 것처럼 각각 120초 및 300초 동안 기록되었다. 평형 해리 상수(K_D) 값은 해리 속도 상수 및 회합 속도 상수의 비(k_{off}/k_{on})로부터 도출된다.

표 8

인간 및 시아노물거스 CD3 과의 Ab-A2-N67Q $XmAb^{2+1}$ 상호작용의 회합 및 해리 속도.
 "a"는 BIACore®을 사용하여 생성된 데이터를 나타내고, "b"는 Octet 를 사용하여 생성된 데이터를 나타낸다.

분자 형식	STEAP1 결합제	측정 방법	인간 CD3 ε에 대한 K_D (nM)	시아노물거스 CD3 ε에 대한 K_D (nM)
$XmAb^{2+1}$	Ab-A2(N67Q)	SPR	16.3 ^a 내지 27.6 ^b	15.1 ^a 내지 25.8 ^b

실시예 8

이 실시예는 본 발명의 이중이합체성 항체(Ab-A2(N67Q) $XmAb^{2+1}$)가 STEAP1 표면 밀도의 범위를 나타내는 표적 세포의 용해를 매개한다는 것을 나타낸다.

다양한 표적 세포주(SNU-5, C4-2B, Sk-N-MC, LOX-IMVI, VCaP, IM-95, TYKNU, 22RV-1, HBSCM, HUCCT1, PC3, HCT116 및 NCIH1869)의 표면에서의 STEAP-1 밀도가 평가되었다. Dako Qifikit 방법을 이용하여 측정된 바와 같은 3열에서 STEAP1 밀도(세포당 STEAP I 항체 결합 부위의 수)를 확인하는 하기 표 9를 참조한다.

표 9

STEAP1 표면 밀도 및 T 세포 의존적 세포 독성(TDCC) EC50 및 EC90

세포주	기원 조직	STEAP1 (Qifikit)	EC50 (pM)	EC90 (pM)
SNU5	위	220,612	6.2	13.7
C4-2B	전립선	150,072	6.8	16.1
SK-N-MC	신경모세포종	19,057	10.4	33.9
LOX-IMV1	피부	9,765	36.6	112
VCaP	전립선	8,148	722	9,904
IM-95	위	7,824	344.7	1,643
TYKNU	난소	6,293	1,716	>10,000
22RV-1	전립선	5,671	257.3	1,604
HBSMC	평활근	~5,000	1,517.5	>10,000
HUCCT1	담관	4,295	>10,000	>10,000
PC3	전립선	~4,000	>10,000	>10,000
HCT116	결장	3,785	336	1,796
NCIH1869	폐	1,915	>10,000	>10,000

[0322]

[0323]

별개의 연구에서, OE33, EBC1 및 A673 세포주의 표면에서의 STEAP-1 밀도가 평가되었다. Dako Qifikit 방법을 이용하여 측정된 바와 같은 3열에서 STEAP1 밀도(세포당 STEAP I 항체 결합 부위의 수)를 확인하는 하기 표 10를 참조한다.

세포주	기원 조직	STEAP1 (Qifikit)	EC50 (pM)	EC90 (pM)
OE33	식도	83,303	145	3,022
EBC1	폐	32,718	162	2,741
A673	골	25,241	122	1,587

[0324]

[0325]

인간 공여자로부터의 T 세포는 37℃에서 48시간 동안 증가하는 농도의 Ab-A2 (N67Q)XmAb²⁺¹ 분자와 함께 표적 세포주와 항온처리되었다. 48시간 후, 표적 세포 생존능력은 세포 생존능력을 측정하기 위해 스테디 글로(steady glo)(B) 또는 세포 역가 글로(cell titer glo)를 사용하여 측정되었다. Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹은 변하는 EC90으로 모든 세포주를 사멸시켰다.

[0326]

Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹은 세포(SNU5 세포주)당 약 200,000개의 STEAP1 수용체에서 아래로 세포(LOX-IMV 세포주)당 약 10,000개의 STEAP1 수용체의 범위의 STEAP1 밀도로 암 세포주를 사멸할 수 있다. Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹의 효력은 STEAP1 수용체 밀도가 세포당 10,000개 미만으로 떨어질 때 감소한다. 이와 관련하여, Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹은 10,000개 초과 STEAP1의 표면 밀도로 세포의 T 세포 의존적 사멸을 우선적으로 매개한다(예를 들어, EC90은 10,000개 미만의 STEAP1의 표면 밀도를 갖는 세포와 비교하여 10,000개 초과 STEAP1의 표면 밀도를 갖는 세포에 대해 적어도 10배 작음).

[0327]

암 세포의 차등 사멸은 Ab-A2-N67G XmAb²⁺¹과 비교하여 Xmab²⁺¹ 형식의 다른 항체(Ab-B-G52A XmAb²⁺¹ 및 마우스 항체 Ab-Cm XmAb²⁺¹)로 평가되었다. Ab-A2-N67G XmAb²⁺¹은 고-STEAP1-발현 세포와 저-STEAP1-발현 세포 사이의 차등 사멸을 나타내는 반면, Ab-B-G52A XmAb²⁺¹은 고-STEAP1-발현 세포와 저-STEAP1-발현 세포 사이에 다르지 않았으며, 대신에 모든 STEAP1 발현 세포를 사멸하였다. 표 11을 참조한다. Ab-A2-N67G XmAb²⁺¹은 더 낮은 수준(즉, 10,000개/세포 미만)에서 STEAP1을 발현하는 정상 세포, 예컨대 HSMBC(1차 인간 평활근 기관지 세포)를 내어준다.

표 11

Ab-B1 X_{mAb}²⁺¹ 및 Ab-Cm X_{mAb}²⁺¹은 고-STEAP1-발현 세포 및 저-STEAP1-발현 세포를 사멸한다.

Ab (X _{mAb} ²⁺¹)	C4-2B-Luc ~ 150,000 R/C		C4-2B K-O ~ 0 R/C		LOX-IMVI ~10,000 R/C		IM95-Luc ~8,000 R/C	
	Ec50 (pM)	EC90 (pM)	Ec50 (pM)	EC90 (pM)	Ec50 (pM)	EC90 (pM)	Ec50 (pM)	EC90 (pM)
Ab-A2-N67G	5	19.4	>30,000	>30,000	47.1	445.2	344.7	1,643
Ab-B1-G52A	48.9	205	>30,000	>30,000	22	45.6	13.2	37.7
Ab-Cm	23.3	64.3	>30,000	>30,000	27.6	464.7	6.6	21.1

Ab (X _{mAb} ²⁺¹)	HCT116-Luc ~ 4,000 R/C		HSMBC ~ 4,000 R/C		OVCAR8 FACS 검출 아래		NB-4-Luc o R/C - mRNA 무	
	Ec50 (pM)	EC90 (pM)	Ec50 (pM)	EC90 (pM)	Ec50 (pM)	EC90 (pM)	Ec50 (pM)	EC90 (pM)
Ab-A2-N67G	336	1,796	2,008	>6000	3,623	12,946	>30,000	>30,000
Ab-B1-G52A	43.6	207.4	27.5	108	80.5	609	>30,000	>30,000
Ab-Cm	11.6	75.8	48.5	109.2	18.7	207.9	>30,000	>30,000

[0328]

[0329]

실시예 9

[0330]

이 실시예는 T 세포 의존적 세포 독성이 본원에 기재된 항-CD3/항-STEAP1 이중이합체성 항체와 항-PD-1 항체의 조합을 사용하여 향상된다는 것을 입증한다.

[0331]

PD-L1 과발현 세포주의 생성: GP2-293 세포는 10% 소 태아 혈청, 1% Pen/Strep, 1% HEPES 및 1% GlutaMAX가 보충된 DMEM 배지에서 배양되었다. 세포를 10 cm 접시에서 75% 포화상태로 플레이팅하고, 밤새 37°C, 5% CO₂에서 항온처리하였다. 다음날 아침, 세포를 형질주입하였다. 관 A에 45 µl의 Lipofectamine 3000 및 500 µl의 OptiMEM 배지를 첨가하였다. 관 B에 15 µg의 MSCV_GFP_PD-L1 플라스미드, 1.8 µg의 VSV-g 플라스미드, 30 µl의 P3000 시약 및 500 µl의 OptiMEM 배지를 첨가하였다. 관 A 및 B를 혼합하고, 실온에서 10분 동안 항온처리하였다. 혼합물을 GP2-293 세포의 접시에 적가하고, 이것을 밤새 37°C, 5% CO₂에서 항온처리하였다. 다음날 아침, 배지를 제거하고, 10 ml의 새로운 배양 배지로 대체하였다. 그날 오후, 표적 세포를 6웰 플레이트에서 75% 포화상태로 플레이팅하고, 밤새 37°C, 5% CO₂에서 항온처리하였다. 다음날 아침, 바이알 상청액을 GP2-293 세포로부터 수집하고 원심분리하였다(5분, 1200 rpm). 상청액을 새로운 관에 수집하고, 폴리브렌을 1:1000으로 첨가하였다. 배지를 표적 세포를 함유하는 플레이트로부터 제거하고, 2 ml의 바이알 상청액을 첨가하였다. 세포 현탁을 위해, 1E6 세포를 5분 동안 1500 rpm에서 원심분리하고, 10% 소 태아 혈청 및 1% pen/strep가 보충된 500 µl의 RPMI에 재현탁시키고, 2 ml의 바이알 상청액이 첨가된 6웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 표적 세포 및 바이알 상청액을 함유하는 플레이트를 32°C에서 1200 x g에서 1.5시간 동안 원심분리한 후 37°C, 5% CO₂에서 항온처리하였다. 배양 배지를 5시간 후 첨가하였다. 4일 후에, 세포는 FACSymphony에 의해 유세포분석법에 의해 GFP 및 PD-L1 발현에 대해 분석되었다. PD-L1은 PE-접합된 항체, 클론 29E.2A3을 사용하여 검출되었다. PD-L1 발현에 양성인 70% 미만의 세포는 높은 수준의 PD-L1을 발현하는 세포를 선택하기 위해 BD Melody 분류장치에서 분류되었다.

[0332]

T 세포 의존적 세포 독성(TDCC) 검정: Ab-A2 (N67Q) X_{mAb}²⁺¹을 연속 희석된(1:3, 총 22) 세포 배양 배지(RPMI, 10% 열 불활화 소 태아 혈청, 1X GlutaMAX, 1X Pen/Strep)에 희석하고, Bravo 액체 취급 로봇을 사용하여 검정 투명 바닥 384웰 플레이트로 옮겼다. CD3/CD28 Dynabead(1:1, 48시간)로 예비활성화된 인간 pan T 세포(n = 4)를 자석을 사용하여 비드로부터 분리하고, 세포 배양 배지에 희석하였다. (각각의 공여자로부터의 활성화된 T 세포의 분취액은 유세포분석법에 의해 PD-1 발현에 대해 평가되었다. 세포는 상기 기재된 바대로 염색되고, 데이터는 FACSymphony 유세포분석기에 수집되고 FlowJo v10.1을 이용하여 분석되었다.) 최종 효과기 대 표적 세포 (E:T) 비율이 1:1이도록 활성화된 T 세포(2500개의 세포/20 µl; 4 행/공여자), 이어서 PD-L1을 과발현하는 표적 세포를 384웰 검정 플레이트(2500 세포/20 µl; 완전 플레이트)에서 플레이팅하였다. 서열 번호 189-194의 CDR 서열을 포함하는 본 발명의 항-PD-1 항체(5 µl에서 최종 10 µg/ml)는 각각의 T 세포 공여자의 2개의 행에 첨가되었다. 플레이트를 MicroCline 뚜껑으로 덮고, 24시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 항온처리하였다. 루시퍼라제를 발현하는 표적 세포에 의한 검정을 위해, 30 µl의 Steady-Glo, Bright-Glo, 또는 One-Glo 시약(Promega)을 첨

가하였다. 루세퍼라제를 발현하지 않는 부착성 표적 세포를 갖는 플레이트를 PBS로 세척하여 EL406 플레이트 세척기를 사용하여 T 세포를 제거하고, 25 μ l의 세포 Titer Glo 시약을 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 암소에서 10분 동안 시약과 항온처리하였다. 발광은 BioTek Neo 플레이트 판독장치를 사용하여 검출되었다. 특이적 세포독성은 Ab-A2 XmAb²⁺¹이 없는 T 세포와 항온처리된 표적 세포에 대해 계산되었다. Graphpad Prism 소프트웨어는 용량 곡선을 작도하고 4개 매개변수 가변 기율기 곡선 피팅으로 EC50 값을 계산하도록 사용되었다.

[0333] TDCC 검정의 결과는 도 20a 및 도 20b에 예시되어 있다. Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹과 항-PD-1 항체의 조합은 Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹ 단독과 비교하여 향상된 세포독성 및 감소된 EC50을 나타냈다.

[0334] 실시예 10

[0335] 이 실시예는 생체내 유잉 육종 종양 용적을 감소시키는 본 발명의 이중이합체성 항체(예를 들어, Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹)의 능력을 입증한다.

[0336] 준치사로 조사된 NOD/SCID 암컷 면역손상된 마우스에 1일에 5×10^6 개의 세포 STEAP1-발현 SK-N-MC 종양 세포를 이식하였다. 8일에, 2×10^7 개의 CD3+ 인간 T 세포를 복강내로 주사하였다. Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹ 또는 비히클 대조군을 12일, 19일 및 26일에 0.01, 0.1 또는 1 mg/kg에서 정맥내(IV) 볼루스 주사에 의해 투여하였다. 시간에 걸친 종양 용적 데이터는 그래프로 제시된다(도 22).

[0337] Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹은 15일 내지 22일에 모든 용량 그룹에서 1 미만의 상대 종양 용적(RTV)으로 초기 종양 퇴화를 유도하지만, 비히클 처리된 동물의 RTV는 연구 종료까지 계속해서 증가하였다. Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹의 최저 용량(0.01 mg/kg)을 받은 동물로부터의 종양은 22일 후 재성장하기 시작하였지만, 더 높은 Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹ 용량(0.1 및 1 mg/kg)으로 처리된 마우스에 대한 평균 RTV는 각각 28일 및 25일까지 1 미만이었다(표 12).

표 12

11 일과 비교된 상대 종양 용적

용량 그룹	매개변수	11 일	13 일	15 일	18 일	20 일	22 일	25 일	28 일
2. 비히클	평균	1.00	1.19	1.36	1.88	2.40	2.93	3.89	5.29
	SEM	0.00	0.05	0.05	0.13	0.20	0.30	0.39	0.45
1. T 세포가 없는 비히클	평균	1.00	1.07	1.46	1.88	2.87	3.48	4.17	5.02
	SEM	0.00	0.02	0.14	0.17	0.44	0.32	0.39	0.52
3. Ab-A2 XmAb ²⁺¹ (1.0 mg/kg)	평균	1.00	1.09	0.91	0.51	0.47	0.37	0.41	0.61
	SEM	0.00	0.05	0.07	0.13	0.17	0.19	0.27	0.46
4. Ab-A2 XmAb ²⁺¹ (0.1 mg/kg)	평균	1.00	1.03	0.79	0.49	0.42	0.27	0.51	1.13
	SEM	0.00	0.07	0.06	0.05	0.06	0.07	0.22	0.39
5. Ab-A2 XmAb ²⁺¹ (0.01 mg/kg)	평균	1.00	1.18	0.86	0.75	0.63	0.93	2.46	4.24
	SEM	0.00	0.09	0.08	0.08	0.08	0.15	0.35	0.54

[0338]

[0339] 비히클 처리된 대조군 그룹 2와 비교될 때, 15일 내지 22일에, 0.001 미만의 p-값은 모든 Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹ 용량 수준에서 달성되었고, 22일 후, 0.001 미만의 p-값은 0.1 및 1 mg/kg Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹ 용량에서 달성되었다(도 23). 28일에, 비히클 처리된 마우스(그룹 2)의 종양은 치료 개시 전 이의 출발 용적에 비해 평균 5.29 배 더 높은 용적을 갖지만, Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹ 처리된 그룹에서의 그룹 평균 RTV는 0.61(그룹 3), 1.13(그룹 4) 및 4.24(그룹 5)이었다(표 1). 28일에 생존중 단계의 종료 시, 가장 높은 Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹ 용량 그룹(그룹 3)에서의 10마리의 동물 중 9마리는 97%의 종양 성장 억제(TGI)로 종양이 없다고 여겨졌다(표 13).

표 13

종양 성장 억제(종양 용적)

용량 그룹	대개변수	11 일	13 일	15 일	18 일	20 일	22 일	25 일	28 일
2. 비히클	중양치	196.61	225.01	253.27	348.93	468.93	590.08	837.07	955.14
	T/C (%)	100	100	100	100	100	100	100	100
1. T 세포가 없는 비히클	중양치	203.63	229.86	286.81	323.00	563.09	598.48	673.42	885.10
	T/C (%)	104	102	113	93	120	101	80	93
	TGI (%)	-4	-2	-13	7	-20	-1	20	7
3. Ab-A2 XmAb ²⁺¹ (1.0 mg/kg)	중양치	197.87	206.94	166.09	78.41	59.90	33.53	27.07	29.77
	T/C (%)	101	92	66	22	13	6	3	3
	TGI (%)	-1	8	34	78	87	94	97	97
4. Ab-A2 XmAb ²⁺¹ (0.1 mg/kg)	중양치	197.59	198.67	144.59	88.07	76.73	41.56	55.86	106.87
	T/C (%)	100	88	57	25	16	7	7	11
	TGI (%)	0	12	43	75	84	93	93	89
5. Ab-A2 XmAb ²⁺¹ (0.01 mg/kg)	중양치	200.97	217.31	150.74	121.75	115.60	202.07	431.89	867.08
	T/C (%)	102	97	60	35	25	34	52	91
	TGI (%)	-2	3	40	65	75	66	48	9

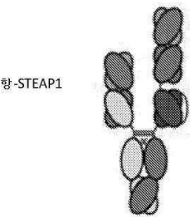
[0340]

[0341]

따라서, 임상적으로 관련된 이중이식 모델에서, Ab-A2(N67Q) XmAb²⁺¹은 강력한 항종양 활성을 나타냈다.

도면

도면1



도면2

MQSGTHWRVLGLCLLSVGWVGQDGNEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDE
DDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDMVMSVATIVIDICITGG
LLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPNPDIPIRKGQRDLYSGLNQRRI (서열 번호 1)

도면3

MESRKDITNQEELWKMKPRRNLEDDYLHKDTGETSMKRPVLLHLHQTAAHADEFDCPSE
LQHTQELFPQWHLPKIAAIIASLTFLYLLREVIHPLATSHQQYFYKIPILVINKVLPM
VSITLLALVYLPGVIAAIVQLHNGTKYKKFPHWLDKWMLTRKQFGLSFFFAVLHAIYSL
SYPMRRSYRYKLLNWAYQQVQONKEDAWIEHDVWRMEIYVSLGIVGLAILALLAVTSIPS
VSDSLTWREFHYIQSLGIVSLLGTHALIFAWNKWIDIKQFVWYTPPTFMIAVFLPIV
VLIFKSILFLPCLRKILKIRHGWEDVTINKTEICSQL (서열 번호 2)

도면4a

단량체 1	단량체 2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K

도면4b

단량체 1	단량체 2
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K

도면4c

단량체 1	단량체 2
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K

도면4d

단량체 1	단량체 2
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C

도면4e

단량체 1	단량체 2
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	

도면5

pl 변이체

변이체 불변 영역

치환

pl_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pl_(-)_등배전자성_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pl_(-)_등배전자성_B	N208D Q295E Q418E N421D
pl_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pl_ISO(+)	Q196K I199T N276K
pl_(+)_등배전자성_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pl_(+)_등배전자성_B	E269Q E272Q E283Q
pl_(+)_등배전자성_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pl_(+)_등배전자성_E269Q/E283Q	E269Q E283Q
pl_(+)_등배전자성_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pl_(+)_등배전자성_E269Q	E269Q

도면6

결제 변이체

변이체	변이체(들), 계속
G236R	P329K
S239G	A330L
S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R
299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	S239K/S267K
A327Q	S267K/P329K
L328E	
L328R	
P329A	
P329H	

도면7

scFv 단량체 (+)

이종이합체화 왜곡 변이체
S364K/E357Q

비제한적인 예로서 (GKPGS)₄를 포함하는
선택적인 scFv 하전된 링커

FcKO
E233P/L234V/L235A/G236del/S267K

FcRn에 대해 $\pm 428L/434S$

항-CD3의 scFv

Fab 단량체 (-)

이종이합체화 왜곡 변이체 L368D/K370S

등배전자성 pI 치환
N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D

FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K

FcRn에 대해 $\pm 428L/434S$

항-STEAP1에 대한 Fv 서열

scFv 단량체

이종이합체화 왜곡 변이체
S364K/E357Q

비제한적인 예로서 (GKPGS)₄를 포함하는
선택적인 scFv 하전된 링커

FcKO
E233P/L234V/L235A/G236del/S267K

(선택적)FcRn에 대해 $\pm 428L/434S$

항-CD3의 scFv

Fab 단량체

이종이합체화 왜곡 변이체 L368D/K370S

pI 치환 I199T N203D K274Q R355Q Q419E K447del

FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K

(선택적)FcRn에 대해 $\pm 428L/434S$

항-STEAP1의 scFv

도면8a

양으로 하전된 scFv 링커

명칭	서열	길이	전하	서열 번호
Gly-Ser 15	GGGGSGGGSGGGGS	15	0	143
위틀로우 링커	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	144
6paxA_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	145
+B	GKGGSGKGGSGKGGGS	15	+3	146
+C	GGKGGSGKGGSGKGGGS	15	+3	147
+D	GGGKSGGGKSGGGKS	15	+3	148
+E	GKGKSGKGGSGKGGKS	15	+6	149
+F	GGGKSGKGGSGKGGGS	15	+3	150
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	151
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	152
+I	GKGKSGKGGSGKGGSGKGGKS	20	+8	153

음으로 하전된 scFv 링커

명칭	서열	길이	전하	서열 번호
Gly-Ser 15	GGGGSGGGSGGGSGGGGS	20	0	154
3hsc_2 (-A)	STAGDTHLGGEDFD	14	-4	155
-B	GEGSGEGSGEGGS	15	-3	156
-C	GGEGSGEGSGEGGS	15	-3	157
-D	GGGESGGESGGGES	15	-3	158
-E	GEGESGEGESGEGES	15	-6	159
-F	GGGESGGESGEGGS	15	-3	160
-G	GEGESGEGESGEGESGEGES	20	-8	161

도면8b

scFv 링커

GGGGSGGGSGGGGS	(서열 번호: 162)
GGGGSGGGSGGGSGGGGS	(서열 번호: 163)
GSTSGSGKPGSGEGSTKG	(서열 번호: 164)
PRGASKSGSASQTGSAPGS	(서열 번호 165)
GTAAAGAGAAGAAAGAAG	(서열 번호 166)
GTSGSSGSGSGSGSGGGG	(서열 번호 167)
GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	(서열 번호 168)

유용한 도메인 링커

KTHTCPPCP("절반 힌지")	서열 번호 210
EPKSSDKTHTCPPCP("완전 힌지C220S 변이체")	서열 번호 211
GGGGSGGGSKTHTCPPCP("플렉스 절반 힌지")	서열 번호 212
GKPGSGKPGSKTHTCPPCP("하전된 절반 힌지1")	서열 번호 213
GKPGSKTHTCPPCP("하전된 절반 힌지2")	서열 번호 214

도면9

XENP	이종이합체-왜곡 변이체, 사슬 1	이종이합체-왜곡 변이체, 사슬 2	이종이합체 수율 (%)	CH3 Tm (°C)
12757	없음	없음	52.7	83.1
12758	L368D/K370S	S364K	94.4	76.6
12759	L368D/K370S	S364K/E357L	90.2	77.2
12760	L368D/K370S	S364K/E357Q	95.2	77.5
12761	T411E/K360E/Q362E	D401K	85.6	80.6
12496	L368E/K370S	S364K	91.5	n.d.
12511	K370S	S364K	59.9	n.d.
12840	L368E/K370S	S364K/E357Q	59.5	n.d.
12841	K370S	S364K/E357Q	90.4	n.d.
12894	L368E/K370S	S364K	41.0	n.d.
12895	K370S	S364K	49.3	n.d.
12896	L368E/K370S	S364K/E357Q	73.9	n.d.
12901	K370S	S364K/E357Q	87.9	n.d.

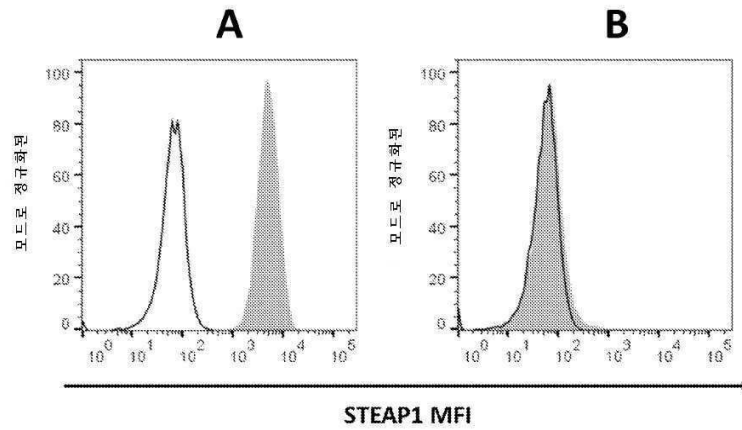
도면10a

VH ID	VL ID	VH 치환	VL 치환
H1	L1.4		
H1.30	L1.47	N30S/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.33	L1.47	N30S/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.31	L1.47	N30S/N35S/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.32	L1.47	N30S/Y52CA/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.88	L1.47	N30S/N100P	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.89	L1.47	N30S/N100D/S100AE	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.90	L1.47	N30S/N100D/S100AP	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.91	L1.47	N30S/Y52CA/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.92	L1.47	N30S/Y58A/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.93	L1.47	N30S/N100E	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.94	L1.47	N30S/N100Q	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.96	L1.47	N30S/N100D/S100AN	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.97	L1.47	N30S/N100D/S100AQ	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.98	L1.47	N30S/Y52CA/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.99	L1.47	N30S/Y58A/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.100	L1.47	N30S/N100A/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.101	L1.47	N30S/N100Q/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.102	L1.47	N30S/N100D/S100AE/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.103	L1.47	N30S/N100D/S100AN/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.104	L1.47	N30S/N100D/S100AP/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.105	L1.47	N30S/N100D/S100AQ/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H

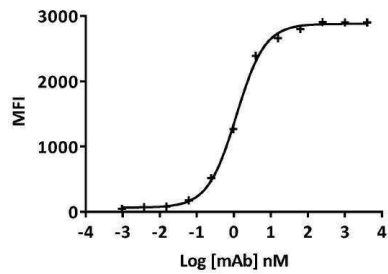
도면10b

VH ID	VL ID	치환	VL 치환
H1.106	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.107	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100A	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.108	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100Q	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H
H1.109	L1.47	N30S/Y52CA/Y58A/N100D/A101D	Q42K/A43S/L75I/E85D/L95H

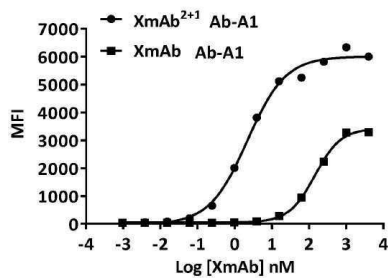
도면11



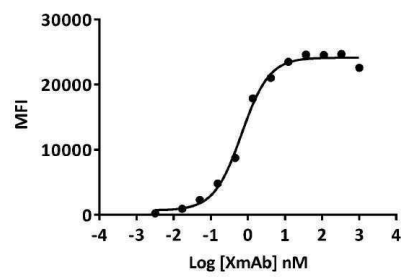
도면12a



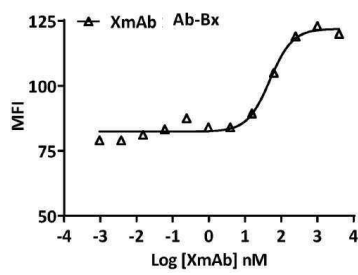
도면12b



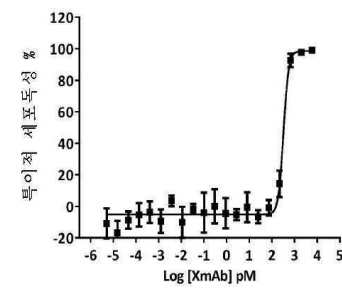
도면12c



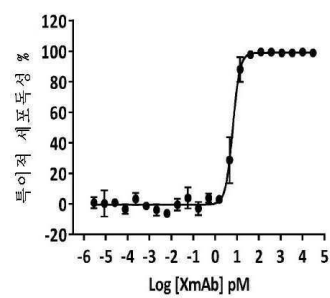
도면13



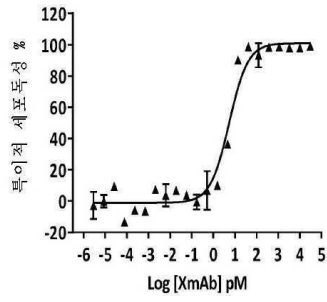
도면14a



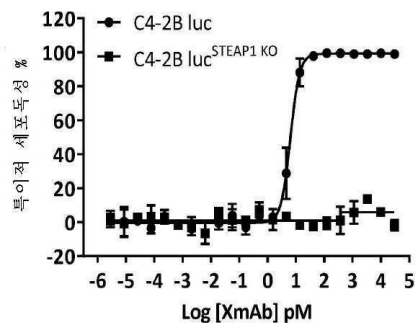
도면14b



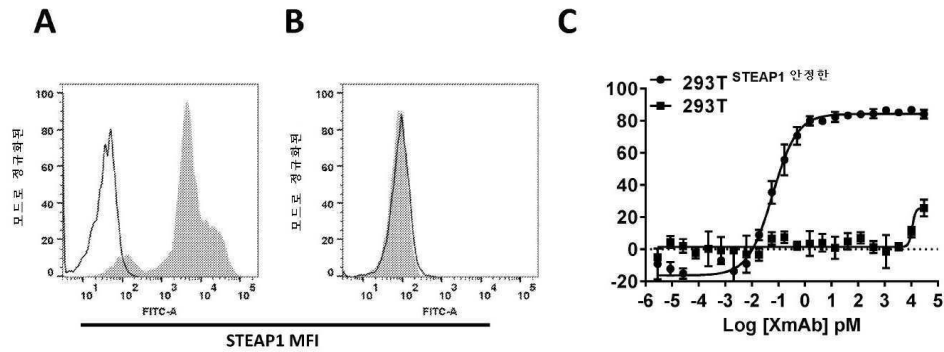
도면14c



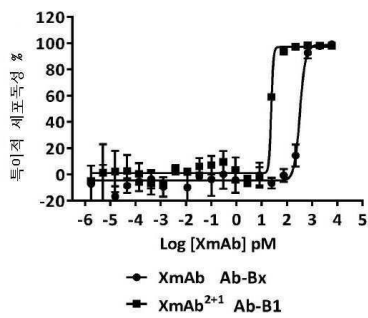
도면15



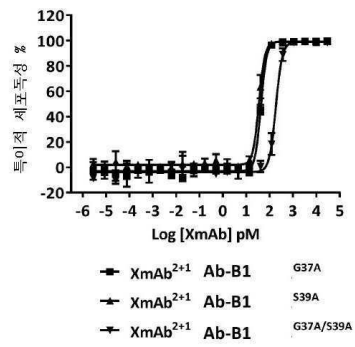
도면16



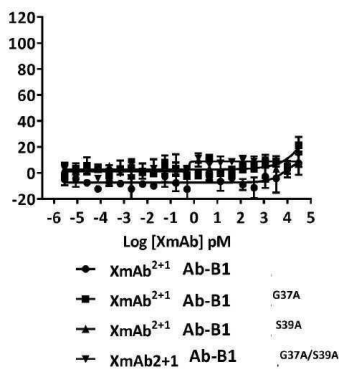
도면17a



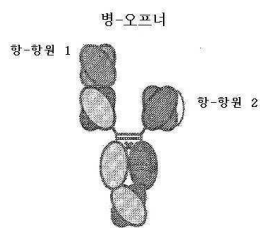
도면17b



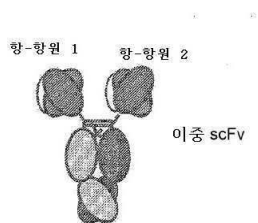
도면17c



도면18a

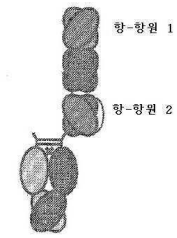


도면18b



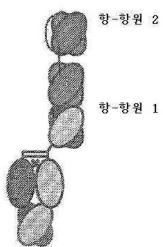
도면18c

1 아암 중암-scFv



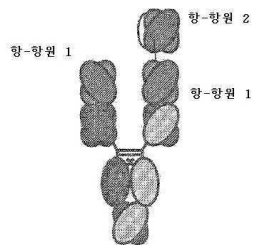
도면18d

1 아암 scFv-mAb



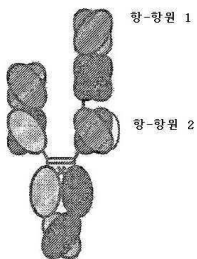
도면18e

scFv- mAb

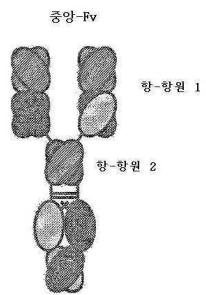


도면18f

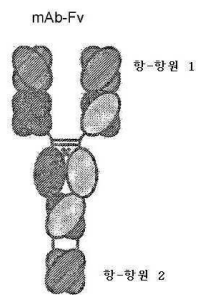
중암-scFv



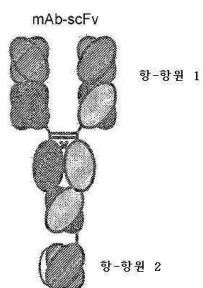
도면18g



도면18h



도면18i



도면19a

서열 번호	설명	서열
1.	CD3 결합론 사슬 인간	MQSGTHWRVLGLCLSVGWVGQDGNEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCQVPGSEILWQHNDKNGGDEDDKNI GSDHLSLKEFESELEQSGYYCYPRGSKPEDANFYLYRVRVCECMEMDMVSVATVIVDICTGGLLLVYVWSK NRKAKAPVTRGAGAGGRQGRQNKERPVPDPYEPKRGQRLYSGLNRRRI
2.	STEAP-1 - 인간	MESKDIITNQEEIVKMKPRRNLEDDYILKDTGETSMKRPVLHHTAHADFFDCPSE LQHTQELPQWHPIKAAIASLFTLYTLREVHPHPLATSHQQFYKIPILVINKVLPM VSTLLALVLPGVIAVQLHNGIKYKKFPHWLDKWMILTTRKQGLLSFFFAVLHAYSL SYPMRYSRYKLLNWAYQVQGNKEDAWIEHDWWRMEIYSLGVGLAILAVTSIPS VSDSLTWREFHYQSKLGVSLLLGTHALIFAWNKWIDIKQFVWVYTPPTFMIAVFLPIV VLKSLIFLPLCLRKKILKIRHGWEDVTINKTECSQL
3.	Ab-A HC 가변	QVQLQSGAEIMKPGASVKISKATGYTFTTWIEWVKQRPGHLEWGEILPGSGNTDFNEKFGKATFTADTS SDTAYMHLSSLTSEDSAVYCTRWGYGTRGYFNVWVGAGSTVTVSS
4.	Ab-A HCDR1	TYWIE
5.	Ab-A HCDR2	EILPGSGNTDFNEKFG
6.	Ab-A HCDR3	WGYYGTRGYFNV
7.	Ab-A LC 가변	QIVLTQSPAIMASPGEKVTITCSASSSVYMHWFQKRGTSKPLWVYSTNLASGVPARFGSGSGTSYLSIRME AEDAATYYCQQRSPPTFGGGTKLEIK
8.	Ab-A LCDR1	SASSSVYMH
9.	Ab-A LCDR2	STSNLAS
10.	Ab-A LCDR3	QQRSPPT
11.	Ab-A1/A2 (N67Q) Xmab ^{h13} LCDR1	RASSSVYMH

도면19b

12.	Ab-A1/A2 (N67Q) Xnab ^{h-1} LCDR2	STSNLAS	
13.	Ab-A1/A2 (N67Q) Xnab ^{h-1} LCDR3	QRRSFHYT	
14.	Ab-A1/A2 (N67Q) Xnab ^{h-1} HCDR1	TYWIE	
15.	Ab-A1 Xnab ^{h-1} HCDR2	EILPGSGNTDFNEKFGG	
16.	Ab-A1/A2 (N67Q) Xnab ^{h-1} HCDR3	WGYGYTRGYFNV	
17.	Ab-A1/A2 (N67Q) Xnab ^{h-1} 중쇄	MGWSCIIILVATATGVHSEIVTQSPATLSLSPGERATLSGRASSSVYMHWFQKPGQAPRLIYSTNLSASIPAR FSGSGGTDYTLTISLEPEDFAVYCOQRSPHYTFGGQTKLEIKRYAAPSVFPPSDQLSGSTASVCLNNFYF REARVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSLTLTKADYERHKHYACEVTHQGLSPYTKSFNRGEC MGWSCIIILVATATGVHSEQVLVQSGAEVKPGASVYKASGYTFSTYVIEWVRQAPGRIEWMGELIPGSG NTDFNEKFGGRVTFADTSSDTAYMELSLSEDTAVYCTRNGYTRGYFNVWVGQGLTVTSSASTKGPSVPL APSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVYVSWNSGALTSQVHTFPAYLQSSGLYSLSVWTVFSSSLGTQTYCNVNHKPS DTKVDKVEPKSCDKHTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPRPKDTLIMSRTPETCCWVDVHKHEDPEKFNWYVDGEV HNAKTPREEYNSTYRVVSVLTVLHODWLNGLNGEKYCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCDVSGFYSPDSIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWEGQGVFSCSYMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	
19.	Ab-A1 Xnab ^{h-1} XVHMx	MGWSCIIILVATATGVHSEQVLVQSGAEVKPGASVYKASGYTFSTYVIEWVRQAPGRIEWMGELIPGSG NTDFNEKFGGRVTFADTSSDTAYMELSLSEDTAVYCTRNGYTRGYFNVWVGQGLTVTSSASTKGPSVPL APSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVYVSWNSGALTSQVHTFPAYLQSSGLYSLSVWTVFSSSLGTQTYCNVNHKPS NTKVDKVEPKSCGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMNWMVRQAPGKLEWVGRI RSKYNNTATYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCVRHGNFGDSYVSWFYWGQGLTVTSSG KPGSGKPGSGSGSGKPGSQAVTQEPSTLYSPGGTITLTCSSTGAVTTSNVAWVQVKPGKSPRLIGGTNR APGVAPRFSGLLGKKAALTISGAQPEDEADYCALWVSNHWVFGGKTLVLGGGGSGGSKHTCPCPAPP VAGPSVFLPPRPKDTLIMSRTPETCCWVDVHKHEDPEKFNWYVDGEVHNAKTPREEYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQDGNVFSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	

도면19c

20.	Ab-A2 (N67Q) Xmap ²⁺¹ XVHMx	MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCOVLQSGAEVKKPGASVVKCAKSGYFTFTWIEWRQAPQRLEWIMGEIL PGSGQTDENEKFGVRVFTTADTSDDTAAMELSIRSEDATVYCTRWGYGTRGFVNWGGTLTVYSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGTAAALGCLVKDYPEPTVSWMSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTVTYPSSSLGTQTYICWNW HKPSNTKYDKKVEPKSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVWQAPGKLEW VGRIRSKYNVATYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRRAEDTAVYCVRHNGFGDSYVSWFAYWQGGLTVV SSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVVTDQPSITVSPGGTVITTCSSSTGAVTTSNAYNWVQOKPGSKPRGILIGGTN KRAPGVPARFSGSLGKAALTISGAQPEDEADYCALWYSHHWVFGGGTKLTVLGGGGGGGGSKTHTCPPCPA PPVAGPSVFLPPPKPDITLMISRTPEVTCVVDVVKHEDPEKFNWVVDGSEVHNNAKTPCEEQVGSYTRCVSVLTVL HODWINGEKYCKVSNKALPAPIETKSKAGQPREQVYTIIPPSREQMTKNQVKLTKLVKGFYPSDIAVEVESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMEALHNHYTKSLSPGK
21.	Ab-A2 (N67Q) Xmap ²⁺¹ HCDR2	EILPGSGQTDENEKFGQ
22.	(Ab-A1 Xmap ²⁺¹ 과 동일한 모든 다른 CDR)	
23.	Ab-B1 HCDR1	QILVQSGPELKPGETVKISKASGYFTFTNGMNWVWQAPGKGLQWGMWMMNTYTGEPTYADDFKGRFAFSLT SARTVSLDINDLNEDTATYCTRAGGQLRPGAMDYWGQGTSTVTS
24.	Ab-B1 HCDR2	NYGMN
25.	Ab-B1 HCDR3	WMNTYTGEPTYADDFKG
26.	Ab-B1 HCDR3	AGGQLRPGAMDY
27.	Ab-B1 LCDR1	DIVLTQSPASLASVLSGQRATISKASQSDYDGDSEFNNWYQKPGQPKLLIYVASNLESGLPDRFSGSGSGDTFTLN IHPVEEEDAATYCCQSNEEPPTFGGGTKLEIK
28.	Ab-B1 LCDR2	KASQSVDYDGDSEFNN
29.	Ab-B1 LCDR3	VASNLES
30.	Ab-B1 Xmap ²⁺¹	QQSNEEPPT KASQSVDYDGDSEFNN

도면 19d

	LCDR1	
31.	Ab-B1 Xmab ²⁺¹	VASNLES
	LCDR2	
32.	Ab-B1 Xmab ²⁺¹	QDSNEEPPT
	LCDR3	
33.	Ab-B1 Xmab ²⁺¹	NYGMN
	HCDR1	
34.	Ab-B1 Xmab ²⁺¹	WMINTYTGPTYADKFKQ
	HCDR2	
35.	Ab-B1 Xmab ²⁺¹	AGGQLRPGMDY
	HCDR3	
36.	Ab-B1 Xmab ²⁺¹	MGWSCILFLVATATGVHSDIVLTQTPLSLVTPGPASISCKASQSDVDGDSFMNMYLQKPGQPPQLIIVASNL ESGVDRFSGSGGDTFLIKIRVEAEDGVVYQCQSNPEEPTEGGQTKLEIKRTVAAPSVFPPSPDEQLKSGTASW/ CLINNYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RREC.
37.	Ab-B1 Xmab ³⁺¹ 중쇄	MGWSCILFLVATATGVHSEIQLVOSGAEVKKPGATVKKISKASGYTFTNYGMNWWVQQAQPGGLEWGMWMMNTY TGEPTYADKFGQGRVFTLDTSARTYVMELSLSRSEDATVFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTSASTIKGPSV ASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAAALGCLVDYFPEPTVVSWMNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVLSVSVTVPSSSLGTQ TYCNVNHKPSDTKVDKVKPEKSCDKHTCPKCPAPVPAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETVCVVDVKHEDPEVKE NWVVDGEVHNKAKTPREEYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLIP PSREEMTKNQVSLTCDVSFGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWEQGGVIFSCSYM HEALHNHYTKQSLSPGK
38.	Ab-B1 Xmab ²⁺¹ XMHx	MGWSCILFLVATATGVHSEIQLVOSGAEVKKPGATVKKISKASGYTFTNYGMNWWVQQAQPGGLEWGMWMMNTY TGEPTYADKFGQGRVFTLDTSARTYVMELSLSRSEDATVFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTSASTIKGPSV FPLAPSSKSTSGTAAALGCLVDYFPEPTVVSWMNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVLSVSVTVPSSSLGTQTYCNVNH KPSNTKYDKVKPEKSGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKLEWV GRIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMINSIRAEADTAVYCVRHGNGFDYSYVWFAYWGQGLTVLS SGKPGSGKPGSGKPGSOAVVTQEPSTLYSPGGTITLTCSSTGAVTTSNANWVQKPGKSPRIIGGTIN KRAPGVPARFSGLLGGKAAITSAQPEDEADYCALWYSHHWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGKTHTCPPCPA PPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETVCVVDVKHEDPEVHNWVVDGVEVHNKAKTPREEQYNSTYRVSVLTVL HDDWLNKGEYKCKVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREOMTKNQVSLTCLVKIGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWQQGNVYFSCSMHEALHNHYTKQSLSPGK
39.	항-CD3 H1_L1.4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKLEWGRIRSKYNNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYLQMINSIRAEADTAVYCVRHGNGFDYSYVWFAYWGQGLTVLSGKPGSGKPGSGKPGSQAVV

도면19e

		TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTIGAVITSNANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRABGVPAIRFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHNWVFGGKTLTVLGSHHHHH
40.	항-CD3 H1.1.4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLWVGRISKYNNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYLQMINSIRAEEDTAVYCVRHGNFGDSYSWMFATWGGGTLTVYSSGKPGSGKPGSGKPGSOAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTIGAVITSNANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRABGVPAIRFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHNWVFGGKTLTVL
41.	항-CD3 H1.1.4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLWVGRISKYNNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYLQMINSIRAEEDTAVYCVRHGNFGDSYSWMFATWGGGTLTVYSS
42.	항-CD3 H1.1.4	QAWVTQEPSLTVSPGGTTLTCSSTIGAVITSNANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRABGVPAIRFSGSLGGKAAALTI SGAQPEDEADYCALWYSNHNWVFGGKTLTVL
43.	항-CD3 H1.30_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLWVGRISKYNNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYLQMINSIRAEEDTAVYCVRHGNFGDSYSWMFATWGGGTLTVYSSGKPGSGKPGSGKPGSOAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTIGAVITSNANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRABGVPAIRFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHNWVFGGKTLTVLGSHHHHH
44.	항-CD3 H1.30_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLWVGRISKYNNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYLQMINSIRAEEDTAVYCVRHGNFGDSYSWMFATWGGGTLTVYSSGKPGSGKPGSGKPGSOAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTIGAVITSNANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRABGVPAIRFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHNWVFGGKTLTVL
45.	항-CD3 H1.30_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLWVGRISKYNNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYLQMINSIRAEEDTAVYCVRHGNFGDSYSWMFATWGGGTLTVYSS
46.	항-CD3 H1.30_1.1.47	QAWVTQEPSLTVSPGGTTLTCSSTIGAVITSNANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRABGVPAIRFSGSLGGKAAALTI SGAQPEDEADYCALWYSNHNWVFGGKTLTVL
47.	항-CD3 H1.33_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLWVGRISKYNNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYLQMINSIRAEEDTAVYCVRHGNFGDSYSWMFATWGGGTLTVYSSGKPGSGKPGSGKPGSOAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTIGAVITSNANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRABGVPAIRFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHNWVFGGKTLTVLGSHHHHH
48.	항-CD3 H1.33_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLWVGRISKYNNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYLQMINSIRAEEDTAVYCVRHGNFGDSYSWMFATWGGGTLTVYSSGKPGSGKPGSGKPGSOAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTIGAVITSNANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRABGVPAIRFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHNWVFGGKTLTVL
49.	항-CD3 H1.33_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKGLWVGRISKYNNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYLQMINSIRAEEDTAVYCVRHGNFGDSYSWMFATWGGGTLTVYSS
50.	항-CD3 H1.33_1.1.47	QAWVTQEPSLTVSPGGTTLTCSSTIGAVITSNANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRABGVPAIRFSGSLGGKAAALTI SGAQPEDEADYCALWYSNHNWVFGGKTLTVL

도면19f

51.	항-CD3 H1.31_L147	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMINSIRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVWFAYWGQGTLLTVYSSGPGSGKPGSGKPGSQAVV QEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQP EDEADYYCALWYNSHNWVFGGGLTKLTVLGSHHHHH
52.	항-CD3 H1.31_L147	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMINSIRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVWFAYWGQGTLLTVYSSGPGSGKPGSGKPGSQAVV QEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQP EDEADYYCALWYNSHNWVFGGGLTKLTVL
53.	항-CD3 H1.31_L147	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMINSIRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVWFAYWGQGTLLTVYSS
54.	항-CD3 H1.31_L147	QAVVTQEPSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALT SGAQPEDEADYYCALWYNSHNWVFGGGLTKLTVL
55.	항-CD3 H1.32_L147	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMINSIRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVWFAYWGQGTLLTVYSSGPGSGKPGSGKPGSQAVV QEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQ PEDEADYYCALWYNSHNWVFGGGLTKLTVLGSHHHHH
56.	항-CD3 H1.32_L147	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMINSIRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVWFAYWGQGTLLTVYSSGPGSGKPGSGKPGSQAVV QEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQ PEDEADYYCALWYNSHNWVFGGGLTKLTVL
57.	항-CD3 H1.32_L147	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMINSIRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVWFAYWGQGTLLTVYSS
58.	항-CD3 H1.32_L147	QAVVTQEPSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALT SGAQPEDEADYYCALWYNSHNWVFGGGLTKLTVL
59.	항-CD3 H1.88_L147	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMINSIRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVWFAYWGQGTLLTVYSSGPGSGKPGSGKPGSQAVV QEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQ PEDEADYYCALWYNSHNWVFGGGLTKLTVLGSHHHHH
60.	항-CD3 H1.88_L147	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMINSIRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVWFAYWGQGTLLTVYSSGPGSGKPGSGKPGSQAVV QEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTISGAQ PEDEADYYCALWYNSHNWVFGGGLTKLTVL
61.	항-CD3 H1.88_L147	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMINSIRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVWFAYWGQGTLLTVYSS

도면19g

62.	항-CD3 H1.88_1.1.47	QAVVTQPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTI SGAQPEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYL
63.	항-CD3 H1.89_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKGLEWGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISR DSKNTLYQMNSIRAEDEVYCVRHNGNFGDYSVWFAYWGQGTLTIVSYSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYLGSHHHHH
64.	항-CD3 H1.89_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKGLEWGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISR DSKNTLYQMNSIRAEDEVYCVRHNGNFGDYSVWFAYWGQGTLTIVSYSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYL
65.	항-CD3 H1.89_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKGLEWGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISR DSKNTLYQMNSIRAEDEVYCVRHNGNFGDYSVWFAYWGQGTLTIVSYSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTI SGAQPEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYL
66.	항-CD3 H1.89_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKGLEWGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISR DSKNTLYQMNSIRAEDEVYCVRHNGNFGDYSVWFAYWGQGTLTIVSYSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYLGSHHHHH
67.	항-CD3 H1.90_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKGLEWGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISR DSKNTLYQMNSIRAEDEVYCVRHNGNFGDYSVWFAYWGQGTLTIVSYSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYL
68.	항-CD3 H1.90_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKGLEWGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISR DSKNTLYQMNSIRAEDEVYCVRHNGNFGDYSVWFAYWGQGTLTIVSYSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYL
69.	항-CD3 H1.90_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKGLEWGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISR DSKNTLYQMNSIRAEDEVYCVRHNGNFGDYSVWFAYWGQGTLTIVSYSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTI SGAQPEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYL
70.	항-CD3 H1.90_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKGLEWGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISR DSKNTLYQMNSIRAEDEVYCVRHNGNFGDYSVWFAYWGQGTLTIVSYSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYLGSHHHHH
71.	항-CD3 H1.91_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKGLEWGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISR DSKNTLYQMNSIRAEDEVYCVRHNGNFGDYSVWFAYWGQGTLTIVSYSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYL
72.	항-CD3 H1.91_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKGLEWGRIRSKYNNVATYVADSVKGRFTISR DSKNTLYQMNSIRAEDEVYCVRHNGNFGDYSVWFAYWGQGTLTIVSYSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTTLTCSSTGAVTTSNVAWVQQKPKSPRGILGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEADYCALWYSNHWVFGGGLTLYL

도면 19h

73.	항-CD3 H1.91_11.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLIEWGRIRSKYNNIYATYADSVYKGRFTISR DSKNTYLQMNLSRAEDTAVYCYVRHIGFSDYSVWFAYWGQGLTVTSVSS
74.	항-CD3 H1.91_11.47	QAVVTQEPSTLVSPGGTVLTTCSSSTGAVTTSNANWVQQQPKSPRGILGNTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTI SGAQPDEADYCALWYSNHWVFEGGKTLTVL
75.	항-CD3 H1.92_11.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLIEWGRIRSKYNNIYATYADSVYKGRFTISR DSKNTYLQMNLSRAEDTAVYCYVRHIGFSDYSVWFAYWGQGLTVTSVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSTLVSPGGTVLTTCSSSTGAVTTSNANWVQQQPKSPRGILGNTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFEGGKTLTVLGSHHHHH
76.	항-CD3 H1.92_11.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLIEWGRIRSKYNNIYATYADSVYKGRFTISR DSKNTYLQMNLSRAEDTAVYCYVRHIGFSDYSVWFAYWGQGLTVTSVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSTLVSPGGTVLTTCSSSTGAVTTSNANWVQQQPKSPRGILGNTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFEGGKTLTVL
77.	항-CD3 H1.92_11.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLIEWGRIRSKYNNIYATYADSVYKGRFTISR DSKNTYLQMNLSRAEDTAVYCYVRHIGFSDYSVWFAYWGQGLTVTSVSS
78.	항-CD3 H1.92_11.47	QAVVTQEPSTLVSPGGTVLTTCSSSTGAVTTSNANWVQQQPKSPRGILGNTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTI SGAQPDEADYCALWYSNHWVFEGGKTLTVL
79.	항-CD3 H1.93_11.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLIEWGRIRSKYNNIYATYADSVYKGRFTISR DSKNTYLQMNLSRAEDTAVYCYVRHIGFSDYSVWFAYWGQGLTVTSVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSTLVSPGGTVLTTCSSSTGAVTTSNANWVQQQPKSPRGILGNTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFEGGKTLTVLGSHHHHH
80.	항-CD3 H1.93_11.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLIEWGRIRSKYNNIYATYADSVYKGRFTISR DSKNTYLQMNLSRAEDTAVYCYVRHIGFSDYSVWFAYWGQGLTVTSVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSTLVSPGGTVLTTCSSSTGAVTTSNANWVQQQPKSPRGILGNTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFEGGKTLTVL
81.	항-CD3 H1.93_11.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLIEWGRIRSKYNNIYATYADSVYKGRFTISR DSKNTYLQMNLSRAEDTAVYCYVRHIGFSDYSVWFAYWGQGLTVTSVSS
82.	항-CD3 H1.93_11.47	QAVVTQEPSTLVSPGGTVLTTCSSSTGAVTTSNANWVQQQPKSPRGILGNTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTI SGAQPDEADYCALWYSNHWVFEGGKTLTVL
83.	항-CD3 H1.94_11.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLIEWGRIRSKYNNIYATYADSVYKGRFTISR DSKNTYLQMNLSRAEDTAVYCYVRHIGFSDYSVWFAYWGQGLTVTSVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSTLVSPGGTVLTTCSSSTGAVTTSNANWVQQQPKSPRGILGNTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFEGGKTLTVLGSHHHHH
84.	항-CD3 H1.94_11.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWVRQAPGKGLIEWGRIRSKYNNIYATYADSVYKGRFTISR DSKNTYLQMNLSRAEDTAVYCYVRHIGFSDYSVWFAYWGQGLTVTSVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV

도면19i

		TOEPSLTVSPGGTTLTCGSSGTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGUGTGNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGKTLTVL
85.	항-CD3 H1.94_11.47	EVQLVSGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVROAPKGLGWGRIRISKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYIQMNSLRADETAVYCYVRHGNFGDYSYWFAYWGQGTLLTVSS
86.	항-CD3 H1.94_11.47	QAVYVTEPSLTVSPGGTTLTCGSSGTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGUGTGNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTI SGAQPEDEADYCALWYSNHWVFGGKTLTVL
87.	항-CD3 H1.96_11.47	EVQLVSGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVROAPKGLGWGRIRISKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYIQMNSLRADETAVYCYVRHGNFGDYSYWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TOEPSLTVSPGGTTLTCGSSGTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGUGTGNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGKTLTVLGSHHHHH
88.	항-CD3 H1.96_11.47	EVQLVSGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVROAPKGLGWGRIRISKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYIQMNSLRADETAVYCYVRHGNFGDYSYWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TOEPSLTVSPGGTTLTCGSSGTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGUGTGNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGKTLTVL
89.	항-CD3 H1.96_11.47	EVQLVSGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVROAPKGLGWGRIRISKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYIQMNSLRADETAVYCYVRHGNFGDYSYWFAYWGQGTLLTVSS
90.	항-CD3 H1.96_11.47	QAVYVTEPSLTVSPGGTTLTCGSSGTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGUGTGNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTI SGAQPEDEADYCALWYSNHWVFGGKTLTVL
91.	항-CD3 H1.97_11.47	EVQLVSGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVROAPKGLGWGRIRISKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYIQMNSLRADETAVYCYVRHGNFGDYSYWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TOEPSLTVSPGGTTLTCGSSGTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGUGTGNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGKTLTVLGSHHHHH
92.	항-CD3 H1.97_11.47	EVQLVSGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVROAPKGLGWGRIRISKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYIQMNSLRADETAVYCYVRHGNFGDYSYWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TOEPSLTVSPGGTTLTCGSSGTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGUGTGNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGKTLTVL
93.	항-CD3 H1.97_11.47	EVQLVSGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVROAPKGLGWGRIRISKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYIQMNSLRADETAVYCYVRHGNFGDYSYWFAYWGQGTLLTVSS
94.	항-CD3 H1.97_11.47	QAVYVTEPSLTVSPGGTTLTCGSSGTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGUGTGNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTI SGAQPEDEADYCALWYSNHWVFGGKTLTVL
95.	항-CD3 H1.98_11.47	EVQLVSGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVROAPKGLGWGRIRISKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYIQMNSLRADETAVYCYVRHGNFGDYSYWFAYWGQGTLLTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TOEPSLTVSPGGTTLTCGSSGTGAVTTSNANWVQOKPGKSPRGUGTGNKRAPGVPARFSGSLGGKAAALTSQAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGKTLTVLGSHHHHH

도면19j

96.	항-CD3 H1.98_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVRIRSKANNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYQMINSRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVSQWFGDTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTISNVAWVQOKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAITSGAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGGKTLTVL
97.	항-CD3 H1.98_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVRIRSKANNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYQMINSRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVSQWFGDTLVTVSS
98.	항-CD3 H1.98_1.1.47	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTISNVAWVQOKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAIT SGAQPDEADYCALWYSNHWVFGGGKTLTVL
99.	항-CD3 H1.99_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVRIRSKANNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYQMINSRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVSQWFGDTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTISNVAWVQOKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAITSGAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGGKTLTVL
100.	항-CD3 H1.99_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVRIRSKANNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYQMINSRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVSQWFGDTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTISNVAWVQOKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAITSGAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGGKTLTVL
101.	항-CD3 H1.99_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVRIRSKANNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYQMINSRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVSQWFGDTLVTVSS
102.	항-CD3 H1.99_1.1.47	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTISNVAWVQOKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAIT SGAQPDEADYCALWYSNHWVFGGGKTLTVL
103.	항-CD3 H1.100_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVRIRSKANNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYQMINSRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVSQWFGDTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTISNVAWVQOKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAITSGAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGGKTLTVL
104.	항-CD3 H1.100_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVRIRSKANNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYQMINSRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVSQWFGDTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTISNVAWVQOKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAITSGAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGGKTLTVL
105.	항-CD3 H1.100_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVRIRSKANNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYQMINSRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVSQWFGDTLVTVSS
106.	항-CD3 H1.100_1.1.47	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTSGSSTGAVTISNVAWVQOKPGKSPRGUGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAAIT SGAQPDEADYCALWYSNHWVFGGGKTLTVL
107.	항-CD3 H1.101_1.1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKLEWVRIRSKANNVATYADSVKGRFTISR DSKNTLYQMINSRAEDTAVYCVRHGNEGDSYVSQWFGDTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV

도면 19k

		TOEPLTVSPGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALTSGAQ
108.	8J-CD3 H1.101_11.47	PEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVLGSHHHHH EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSSGKPGSGKPGKPGSQAVV TOEPLTVSPGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVL
109.	8J-CD3 H1.101_11.47	EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSS QAVTQEPFLTPSGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALT SGAQPEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVL
110.	8J-CD3 H1.101_11.47	EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSSGKPGSGKPGKPGSQAVV TOEPLTVSPGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVLGSHHHHH
111.	8J-CD3 H1.102_11.47	EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSSGKPGSGKPGKPGSQAVV TOEPLTVSPGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVL
112.	8J-CD3 H1.102_11.47	EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSSGKPGSGKPGKPGSQAVV TOEPLTVSPGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVL
113.	8J-CD3 H1.102_11.47	EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSS QAVTQEPFLTPSGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALT SGAQPEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVL
114.	8J-CD3 H1.102_11.47	EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSSGKPGSGKPGKPGSQAVV TOEPLTVSPGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVL
115.	8J-CD3 H1.103_11.47	EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSSGKPGSGKPGKPGSQAVV TOEPLTVSPGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVLGSHHHHH
116.	8J-CD3 H1.103_11.47	EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSSGKPGSGKPGKPGSQAVV TOEPLTVSPGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVL
117.	8J-CD3 H1.103_11.47	EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSS QAVTQEPFLTPSGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALT SGAQPEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVL
118.	8J-CD3 H1.103_11.47	EVQLVSEGGGLVOPGGSLIRLSCAASGFTFTSYAMNNWVRQAPKGLGWGIRSKYNNVATYADSVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLRADETAVVYCVRHNGFDNTYSWFEDWQGQGLTVTVSS QAVTQEPFLTPSGGTVTLTTCGSGTAVTTSNANWVQOPKPGKPRGUGGTTNKRABGVPARFSGSLGGKAAALT SGAQPEDEADYCALWNSHNHWFFGGGKTLTVL

도면191

119.	항-CD3 H1.104_L1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKLEWVGRIRSKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYQMNSLRRAEDTAVYCYVRHGFNGDPVSVDFWVGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSTLVSFGGTVTLTCSSTGAVTISNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPAIRFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGGLTVL
120.	항-CD3 H1.104_L1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKLEWVGRIRSKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYQMNSLRRAEDTAVYCYVRHGFNGDPVSVDFWVGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSTLVSFGGTVTLTCSSTGAVTISNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPAIRFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGGLTVL
121.	항-CD3 H1.104_L1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKLEWVGRIRSKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYQMNSLRRAEDTAVYCYVRHGFNGDPVSVDFWVGQGLTVTVSS QAQVTEPSTLVSFGGTVTLTCSSTGAVTISNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPAIRFSGSLGGKAAALTI SGAQPEDEADYCALWYSNHWVFGGGLTVL
123.	항-CD3 H1.105_L1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKLEWVGRIRSKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYQMNSLRRAEDTAVYCYVRHGFNGDPVSVDFWVGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV VTQEPSTLVSFGGTVTLTCSSTGAVTISNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPAIRFSGSLGGKAAALTSGA QPEDEADYCALWYSNHWVFGGGLTVL
124.	항-CD3 H1.105_L1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKLEWVGRIRSKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYQMNSLRRAEDTAVYCYVRHGFNGDPVSVDFWVGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV VTQEPSTLVSFGGTVTLTCSSTGAVTISNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPAIRFSGSLGGKAAALTSGA QPEDEADYCALWYSNHWVFGGGLTVL
125.	항-CD3 H1.105_L1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKLEWVGRIRSKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYQMNSLRRAEDTAVYCYVRHGFNGDPVSVDFWVGQGLTVTVSS QAQVTEPSTLVSFGGTVTLTCSSTGAVTISNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPAIRFSGSLGGKAAALTI SGAQPEDEADYCALWYSNHWVFGGGLTVL
127.	항-CD3 H1.106_L1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKLEWVGRIRSKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYQMNSLRRAEDTAVYCYVRHGFNGDPVSVDFWVGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSTLVSFGGTVTLTCSSTGAVTISNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPAIRFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGGLTVL
128.	항-CD3 H1.106_L1.47 (SdFv)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKLEWVGRIRSKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYQMNSLRRAEDTAVYCYVRHGFNGDPVSVDFWVGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGQAVV TQEPSTLVSFGGTVTLTCSSTGAVTISNANWVQOKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPAIRFSGSLGGKAAALTSGAQ PEDEADYCALWYSNHWVFGGGLTVL
129.	항-CD3 H1.106_L1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVROAPGKLEWVGRIRSKYNNVATTYADSVKGRFTISRD DSKNTLYQMNSLRRAEDTAVYCYVRHGFNGDPVSVDFWVGQGLTVTVSS

도면 19m

130.	행-CD3 H1.106_U1.47	QAWVTEPSLVPSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITL SGAOPEDADYCALWNSNHWVFGGGTKTLVL
131.	행-CD3 H1.107_U1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTSTFTAMINWVWVROAPKGLGWGGRISKANNVATAYADSVKGRFTISRD DSKNTIYLQMSNLRDAEDTAVYVYCRHNGESGVSMFYAWGQGITLVTSYSSKPGSGKSGKPGSGKGSQAVV TQEPSTVPSGSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITGSAQ PEDEADYCALWNSNHWVFGGGTKTLVLGSHHHHH
132.	행-CD3 H1.107_U1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTSTFTAMINWVWVROAPKGLGWGGRISKANNVATAYADSVKGRFTISRD DSKNTIYLQMSNLRDAEDTAVYVYCRHNGESGVSMFYAWGQGITLVTSYSSKPGSGKSGKPGSGKGSQAVV TQEPSTVPSGSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITGSAQ PEDEADYCALWNSNHWVFGGGTKTLVL
133.	행-CD3 H1.107_U1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTSTFTAMINWVWVROAPKGLGWGGRISKANNVATAYADSVKGRFTISRD DSKNTIYLQMSNLRDAEDTAVYVYCRHNGESGVSMFYAWGQGITLVTSYSSKPGSGKSGKPGSGKGSQAVV TQEPSTVPSGSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITGSAQ QAWVTEPSLVPSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITL
134.	행-CD3 H1.107_U1.47	SGAOPEDADYCALWNSNHWVFGGGTKTLVL
135.	행-CD3 H1.108_U1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTSTFTAMINWVWVROAPKGLGWGGRISKANNVATAYADSVKGRFTISRD DSKNTIYLQMSNLRDAEDTAVYVYCRHNGESGVSMFYAWGQGITLVTSYSSKPGSGKSGKPGSGKGSQAVV TQEPSTVPSGSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITGSAQ PEDEADYCALWNSNHWVFGGGTKTLVLGSHHHHH
136.	행-CD3 H1.108_U1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTSTFTAMINWVWVROAPKGLGWGGRISKANNVATAYADSVKGRFTISRD DSKNTIYLQMSNLRDAEDTAVYVYCRHNGESGVSMFYAWGQGITLVTSYSSKPGSGKSGKPGSGKGSQAVV TQEPSTVPSGSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITGSAQ PEDEADYCALWNSNHWVFGGGTKTLVL
137.	행-CD3 H1.108_U1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTSTFTAMINWVWVROAPKGLGWGGRISKANNVATAYADSVKGRFTISRD DSKNTIYLQMSNLRDAEDTAVYVYCRHNGESGVSMFYAWGQGITLVTSYSSKPGSGKSGKPGSGKGSQAVV TQEPSTVPSGSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITGSAQ PEDEADYCALWNSNHWVFGGGTKTLVL
138.	행-CD3 H1.108_U1.47	QAWVTEPSLVPSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITL SGAOPEDADYCALWNSNHWVFGGGTKTLVL
139.	행-CD3 H1.109_U1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTSTFTAMINWVWVROAPKGLGWGGRISKANNVATAYADSVKGRFTISRD DSKNTIYLQMSNLRDAEDTAVYVYCRHNGESGVSMFYAWGQGITLVTSYSSKPGSGKSGKPGSGKGSQAVV TQEPSTVPSGSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITGSAQ PEDEADYCALWNSNHWVFGGGTKTLVLGSHHHHH
140.	행-CD3 H1.109_U1.47	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTSTFTAMINWVWVROAPKGLGWGGRISKANNVATAYADSVKGRFTISRD DSKNTIYLQMSNLRDAEDTAVYVYCRHNGESGVSMFYAWGQGITLVTSYSSKPGSGKSGKPGSGKGSQAVV TQEPSTVPSGSGTVTLTGCSGTAVTISNANVWVQQPKGKSPRLIGSTNKRABGVPAFSGSLGGKAAITGSAQ PEDEADYCALWNSNHWVFGGGTKTLVL

도면 19n

141.	항-CD3 H1.109 L1.47	EVQVSGGGVLVPPGSGIRLSCAASGFTTSTYAMNWRQAPGKGLKGLWGRIRKSKANNITATAYADSKGRFTSRD
142.	항-CD3 H1.109 L1.47	DSKNTLYQMINSRGETAVVYCVRIHNGDSVSWDFWVGCGTLTVYSS
143.	항-CD3 H1.109 L1.47	QAVTQPELSVPSGGTTLVTCGSGTGATTSNVRANWVQQKPGKSGRLUGTINKRAPGVPARFSGSLGGKAALTI
144.	위블로우 항제	SGAQPEDEADYYCALWYSNNHWFVGGTGLTLVL
145.	항제	GGGSGSGGGSGGGGGS
146.	항제	GSTSGSGKPGSGEGSTKG
147.	항제	IPRAIGGSGKPRVA
148.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
149.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
150.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
151.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
152.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
153.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
154.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
155.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
156.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
157.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
158.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
159.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
160.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
161.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
162.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
163.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
164.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
165.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
166.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
167.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
168.	항제	GKGGSGKSGSGKGG5
169.	Ab-A1 XmA ^{Ab-1} , Ab-A2 (N67Q) XmA ^{Ab-2} , Ab-B1 XmA ^{Ab-2}	EVQVSGGGVLVPPGSGIRLSCAASGFTTSTYAMNWRQAPGKGLKGLWGRIRKSKANNITATAYADSKGRFTSRD

도면190

170.	항-CD3, 주쇄 가변 Ab-A1 XmAb ²⁻¹ , Ab-A2 (N67Q) XmAb ²⁻¹ , Ab-B1 XmAb ²⁻¹ 항-CD3, HCDR1	TYAMN	
171.	Ab-A1 XmAb ²⁻¹ , Ab-A2 (N67Q) XmAb ²⁻¹ , Ab-B1 XmAb ²⁻¹ 항-CD3, HCDR2	RIRSKYNNVATYYADSVKG	
172.	Ab-A1 XmAb ²⁻¹ , Ab-A2 (N67Q) XmAb ²⁻¹ , Ab-B1 XmAb ²⁻¹ 항-CD3, HCDR3	HGNFGDSVSWFAY	
173.	Ab-A1 XmAb ²⁻¹ , Ab-A2 (N67Q) XmAb ²⁻¹ , Ab-B1 XmAb ²⁻¹ 항-CD3, 경쇄 가변	QAVVTQEPSLTVPGGTIVLTGSSSTGAVTTSNANWVQQKPGKSPRLIGGTNKRAPGVPARFSGSLGGKAALTI SGAQPEDEADYYCALWYSNHHWVGGLTIVL	
174.	Ab-A1 XmAb ²⁻¹ , Ab-A2 (N67Q) XmAb ²⁻¹ , Ab-B1 XmAb ²⁻¹ 항-CD3, LCDR1	GSSTGAVTTSNAN	
175.	Ab-A1 XmAb ²⁻¹ , Ab-A2 (N67Q) XmAb ²⁻¹ , Ab-B1 XmAb ²⁻¹ 항-CD3, LCDR2	GTNKRAP	
176.	Ab-A1 XmAb ²⁻¹ , Ab-A2 (N67Q) XmAb ²⁻¹ , Ab-B1 XmAb ²⁻¹ 항-CD3, LCDR3	AIWYSNHWV	
177.	STEAP2 - 인간	MESIMMIGSPKSLSETFUNGINKDARKYTVGVGGDFAKSLIRLCGYHYVIGS RNPKEASEFPFHVDVTHHEDALTKNIIFVAHREHYTSLDLRLHLVGKILDVSNM RINQYPTSNAFYIASLIFPDSLVKGFNVSAWALQLGPKDASRQVYCSNNIQARQVIE	

도면 19p

		LARQLNFIPIGLSSLSAREIENLPIRLTLVRGPVVAISLATFFFLYSVRDVIHPYA RNQOSDFYKPIEVANKTLPVATLTLISVLGLAAAYQVYGTGYRRPPWLETW/LQ CRKQLGLSFFAMVHVAISLCLPNRRSEYELNIMAYQQVHANIENSWNEEVWRIEM ISFGIMSLGLSLAVTSPSVNALNWRFTSQTLGTVALISTFHLVYGWKRAFE EYYRFYTPNPFVALVPSVILGKILPCISRLKRIKRGWEKSOFLGEMGGTIP HVSPEVRTVM
178.	영커	GGGS
179.	영커	GGGS
180.	영커	GGGS
181.	영커	GGGS
182.	Ab-A1 X _{mab} ²⁻¹ 중쇄 가변	GF LG QQVLVSGAEVKKPGASVVKSCASGYTFTSYWIEWVRQAGQRLEWMGELPGSGNTDFNEKFGQRVFTADTS SDTAYMELSLRSEDIAVYCTRWGYGTRGYFNWVGQGLTVTVSS ENLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSVSMHWFKQPGQAPRIIYSTSNLASGIPARFSGSGGTDTYLTLSLEPE DFAVYYCQRRSPYTFGGQTKLEIK
183.	Ab-A1/A2(N67Q) X _{mab} ²⁻¹ 경쇄 가변	QQVLVSGAEVKKPGASVVKSCASGYTFTSYWIEWVRQAGQRLEWMGELPGSGNTDFNEKFGQRVFTADTS SDTAYMELSLRSEDIAVYCTRWGYGTRGYFNWVGQGLTVTVSS ENLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSVSMHWFKQPGQAPRIIYSTSNLASGIPARFSGSGGTDTYLTLSLEPE DFAVYYCQRRSPYTFGGQTKLEIK
184.	Ab-A2 (N67Q) X _{mab} ²⁻¹ 중쇄 가변	QQVLVSGAEVKKPGASVVKSCASGYTFTSYWIEWVRQAGQRLEWMGELPGSGNTDFNEKFGQRVFTADTS SDTAYMELSLRSEDIAVYCTRWGYGTRGYFNWVGQGLTVTVSS ENLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSVSMHWFKQPGQAPRIIYSTSNLASGIPARFSGSGGTDTYLTLSLEPE DFAVYYCQRRSPYTFGGQTKLEIK
185.	Ab-B1 X _{mab} ²⁻¹ 중쇄 가변	EQLVQSGAEVKKPGATVKSCASGYTFTNYGMNMQQAPGQGLEWMGMWNTYTGEPTYADKFGQRVFTLD TSARTVYMELSLRSEDIAVFCARAGGQLRPGAMDYVGQGTMTVSS DIVLTQTPLSLVTPGQSPASISCKASQSYDYDGDSFMNWWLQKPGQPPQLIIVASNLSEGVDPDFSGSGSGDTFLK ISRVEADNGVYCCQSNPEPTFGQTKLEIK
186.	Ab-B1 X _{mab} ²⁻¹ 경쇄 가변	PGWFLSDPRPWNPTFTSPALLVTEGDNATFTCSFNTSESPVLIWYRMSFSNQTDKLAAPEDRSQPGQDGRF RVTLQPLNGRDFHMSVVRARRNDSGYLGGALSAPAKQIKESRAELRVTERRAEVPTAHPSPSRPAGQQTLLVG VVGGLGSLVLLVWVLAIVCSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPPEPPVPCVPECIEYA TIVFSGMGTSPPARRGSADGPRSAQILRPEDGHCSWPL
187.	인간 PD-1	PGWFLSDPRPWNPTFTSPALLVTEGDNATFTCSFNTSESPVLIWYRMSFSNQTDKLAAPEDRSQPGQDGRF RVTLQPLNGRDFHMSVVRARRNDSGYLGGALSAPAKQIKESRAELRVTERRAEVPTAHPSPSRPAGQQTLLVG VVGGLGSLVLLVWVLAIVCSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPPEPPVPCVPECIEYA TIVFSGMGTSPPARRGSADGPRSAQILRPEDGHCSWPL
188.	시이노 볼카스 PD-1	MQIPQAPVPPVWVAIQLGWRPGWFLSPDRPWNAPTSPALLVTEGDNATFTCSFNTSESPVLIWYRMSFS NQTDKLAAPEDRSQPGQDGRFVRTPNGRDFHMSVVRARRNDSGYLGGALSAPAKQIKESRAELRVTERRAE VPTAHPSPSRPAGQQTLLVWVLAIVCSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPPEPPVPCVPECIEYA FQWREKTPPEPPVPCVPECIEYA
189.	항-PD-1 항체 HC	SYDMS

도면 19q

	CDR1	
190.	항-PD-1 항체 HC CDR2	LISGGGQTYAESVK
191.	항-PD-1 항체 HC CDR3	PSGHVYAMDV
192.	항-PD-1 항체 LC CDR1	RASQGISNWLA
193.	항-PD-1 항체 LC CDR2	AASSLQS
194.	항-PD-1 항체 LC CDR3	QQAESFPHIT
195.	항-PD-1 항체 HC 가변	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTSSYDMISWVRQAPGKLEWWSLSG NTLYQMINSIAEDTAVYFCASPSGHYAMDVWGQGTITVYSS
196.	항-PD-1 항체 LC 가변	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQKPGKAPKLLFAASSLSQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISL QPEDFATYYCQAESEPHITFGGGTKVEIK
197.	항-PD-1 항체 HC 전장	MDIRVPAQLLGLLLWLRGARCEVQLLESGGGLVQPGGSLRLCAASGFTSSYDMISWVRQAPGKLEWWSLSG GGGQTYAESVKGRTISRDNKNTLYQMINSIAEDTAVYFCASPSGHYAMDVWGQGTITVYSSASTKGPSVF PLAPSSKTSSTGTAALGCLVDYFPEPTVSVNSGALTSGVHTTTPAVLQSSGLYSVSVTPSPSSLTQTTCYCNVNHK PSNTKVDKVEPKSCDKHTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGYSCVSVLTVLHDDWLNKKEYCKVSKALDAPAEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFPYSDIAEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHN HYTQKSLSPGK
198.	항-PD-1 항체 LC	MDIRVPAQLLGLLLWLRGARCDQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQKPGKAPKLLFAASSL QSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQAESEPHITFGGGTKVEIRTVAAAPSVFFIPSPDEQKSGTASVY

도면19r

번호	전 장	서열
199.	Ab-A2 (N67Q) X _{mab} 2+1 중쇄	CLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVYTEQDSKDSYLSLTLTKADYEKHKYACEVTHQGLSSPYTKSFN RGEC MDMRVPAQLGLLLMLRGARCVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIEWRQAPGQRLEWMGELL PGSGQTD FNEKFGQRTFTADTSDTAYMELSLRSEDYAVYYCTRWGYGTRGYNWVGQGLVTVSSASTSGTAAALGCLVKD VFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKDKKVEPKSCDKTHTC HKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVYKFNWVVDG VEVHNATKPCPEEYGYSTRCVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSIRAKGQGPQVYTLPPSREEMT KINQVSLTCDVSGFYPSPDIAYVEESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCVYMHEALNH YTKQSLSLSPGK
200.	Ab-A1/A2 (N67Q) X _{mab} ²⁺¹ 중쇄 마이너스 신호 서열	EVL TQSPATISLSPGERATISCRASSSVYMHWFQMPGQAPRLLYSTNSLASGIPARFSGSGSDTDYTLTISLSEPE DFAVYTCQQRRISFPTFGQGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVYTEQDSKDSYLSLTLTKADYEKHKYACEVTHQGLSSPYTKSFNREGEC
201.	Ab-A1 X _{mab} ²⁺¹ 중쇄 마이너스 신호 서열	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIEWRQAPGQRLEWMGELLPGSGNTD FNEKFGQRTFTADTS SDTAYMELSLRSEDYAVYYCTRWGYGTRGYNWVGQGLVTVSSASTSGTAAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKDKKVEPKSCDKTHTC PCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVYKFNWVVDGVEVHNATKPREEEYNSTYRWVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSIRAKGQGPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSPDIAYVEW ESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEEQGDVFSCVYMHEALNH YTKQSLSLSPGK
202.	Ab-A1 X _{mab} ²⁺¹ XVHMx 마이너스 신호 서열	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIEWRQAPGQRLEWMGELLPGSGNTD FNEKFGQRTFTADTS SDTAYMELSLRSEDYAVYYCTRWGYGTRGYNWVGQGLVTVSSASTSGTAAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKDKKVEPKSCGGGGS GGGSEVQLVPSGEGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMNWVRQAPGKGLVNWGRIRSKYNNVATYYADSVKGR FTISRDSDKNTLYLQMNSLRSEDYAVYYCTRWGYGTRGYNWVGQGLVTVSSASTSGTAAALGCLVKD SQAVVYQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTTSNVAWYQQKPKSPRLGLGGTGNKRAPGPVAFSGSLGCGKAAL TISGAQPEDEADYYCALWVSNHWVFGGGLTVLGGGSGGGGSKTHTCPCPAPPVAGPSVFLPPKPKDTLMIS

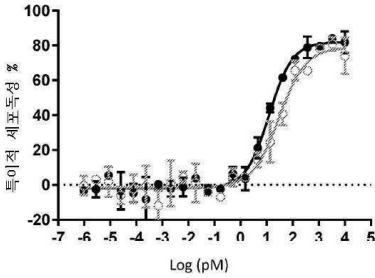
도면 19s

203.	Ab-A2 (N67Q) Xnab ²⁺¹ 중쇄 파이너스 신호 서열	RTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNTSTYRVSVLTVLDHQLWLNKGEYKCVSNKALP APIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKKNQYKLTCLVKGYFSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFELY SKLTVDKSRWQQGNVFCSMHEALHNNHYTQKLSLSLSPGK
204.	Ab-B1 Xnab ²⁺¹ 경쇄 파이너스 신호 서열	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYIEWWRAPGQGRLEWMGELIPGSGQTDNFKFGGRVFTFADTIS SDTAYMELSSLRSEDTAVYCTRWGYGTRGVFNWVGQGTIVTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVPSLSLTQTYICNVNHKPSDTKYDKKVEPKSCDKHTC PCPAPPAVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNTSTYRVSV LTVLDHQLWLNKGEYKCVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFPYSDIAVEW ESDGPENNYKTTPPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWEQGDVFCVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPGK
205.	Ab-B1 Xnab ²⁺¹ 중쇄 파이너스 신호 서열	DIVLTQTPLSLTSPGQPSASISCKASQSDYVDGDGFNMNWLQKPGQPPQLLIWASNLSEGVDPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQDSNEEPTFGQGTLEIKRTVAAPSIFPPSDDEQLISGTASVCLINNYPREAKVQWVKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
206.	Ab-B1 Xnab ²⁺¹ XMHx 파이너스 신호 서열	QLVQSGAEVKKPGATVKISKASGYTFITNYGMNWWQAPGQGLEWMGMWNTTYGPTYADKFGGRVFTFLDT SARTVYMELSSLRSEDTAVYFCARAGGQLRPGAMDVWVGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVPSLSLTQTYICNVNHKPSDTKYDKKVEPKSCDKHT TCPAPPAVAGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNTSTYRVSV LTVLDHQLWLNKGEYKCVSNKALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFPYSDIAVE WESDGPENNYKTTPPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWEQGDVFCVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPGK
207.	Ab-A2 (N67Q) Xnab ²⁺¹ XVHMx	QLVQSGAEVKKPGATVKISKASGYTFITNYGMNWWQAPGQGLEWMGMWNTTYGPTYADKFGGRVFTFLDT SARTVYMELSSLRSEDTAVYFCARAGGQLRPGAMDVWVGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVPSLSLTQTYICNVNHKPSNTKYDKKVEPKSCGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSTYAMINWVRQAPGKLEWVGRIIRKYNNTAITYADSVK GRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRSEDTAIVYCVRHGNGFSDSYWVGQGTLTYSVSGKPGSGKPGSGKPGSGK PGSQAVTQEPSTLYSPGGTYTLTCSGTGAVTSNANWVWQKPKSPRGLIGGTINKRAGVPARFSGSLGGA ALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWYFGGGTKLTALGGGGGGGSKHTCPAPPAVAGPSVFLPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNTSTYRVSVLTVLDHQLWLNKGEYKCVSNK ALPAPIETISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYFSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ELYSLTVDKSRWEQGDVFCVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPGK

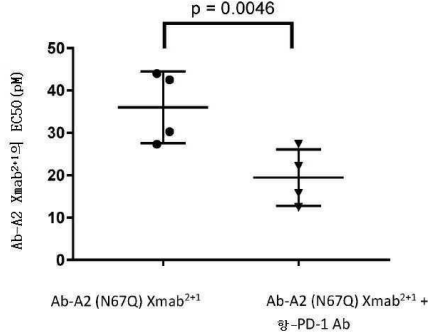
도면19t

	파이디스 신호 계열	YFEPVTVWSNGALTSGVHTFPVAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVPEKSGGGGS GGGGSEVLQVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMNWRQAPGKLEWGRIRSKYNVATYADSVKGR FTISRDSDKNTLYLQMNLSRAEDTAAYCYVRHGNFGDSYVFWYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPGSGKPGK SOAVVTQEPSTLYSPGGTVTLTCGSGTGAUTTSNAYNWQKPKSPRGLIGGTNRAPGVPARFSGSLGGKAAL TISGAQPEDEADYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGGGGGGGSKTHTCPCFAPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTKECEQYGSYRCSVTLVHQDWLNGKFKYCKVSKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRQOMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVTFSCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
208.	항-PD-1 항체 HC 전장 마이너스 신호 계열	EVQLLEGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSSYDMRWQAPGKLEWVSLISGGGQTYVAESVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNLSRAEDTAAYFCASPSGHYFAMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGTAAALGLVKDY FPEPVTWSWSNGALTSGVHTFPVAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVPEKSGDKHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTKECEQYGSYRCSV VLTVLHQDWLNGKFKYCKVSKALPAPEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRQOMTKNQVLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIFAAASSLSQSGVPSRFSGSGGTDTLTITSL QPDEFAIYTCQDAESFPHITFGGGTKVEIKRTVAAPSVEIFPPSDQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTITLSKADYETKHKWYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
209.	항-PD-1 항체 LC 전장 마이너스 신호 계열	

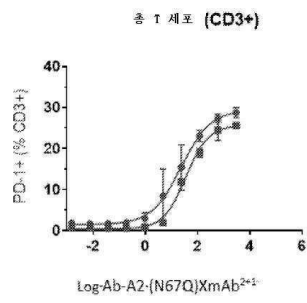
도면20a



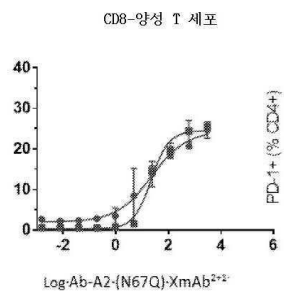
도면20b



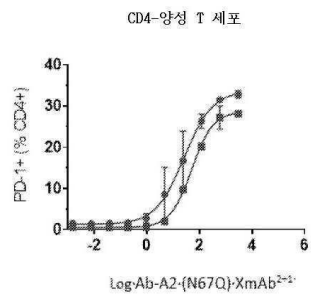
도면21a



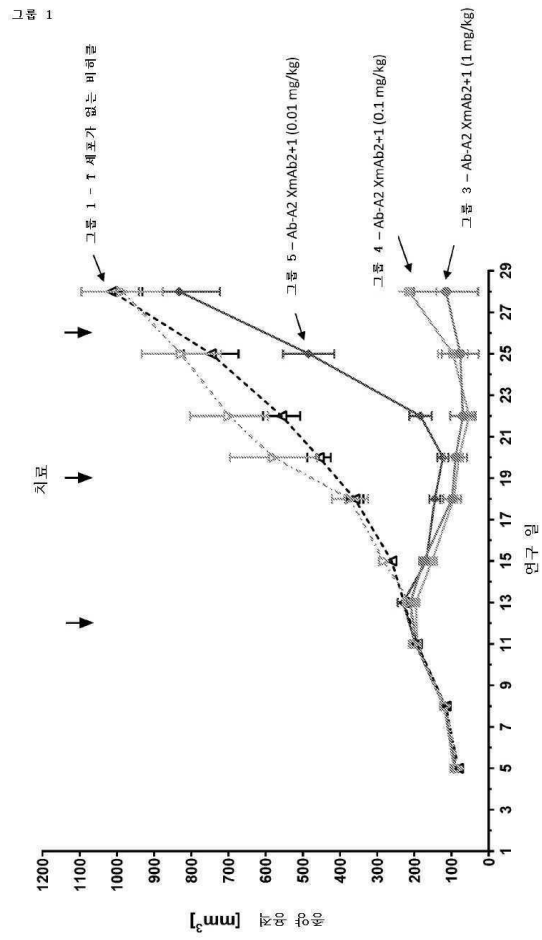
도면21b



도면21c



도면22



도면23

양적 MOD/SCID 마우스에서의 평균 및 중앙치 SE-H-MC 인간 신장모세포종 중앙 양적

용양 그룹	배기변수	중앙 양적 [mm ³]									
		5일	8일	11일	13일	15일	18일	20일	22일	25일	28일
1 # 세포가 없는 비례를	평균	81.42	115.24	195.79	212.62	282.70	373.05	576.73	696.38	827.31	985.94
	중앙치	90.26	122.85	203.63	228.86	286.81	323.09	593.09	596.48	673.42	865.10
	SEM	9.84	10.43	15.69	18.48	12.75	46.70	117.46	104.52	106.45	108.87
	종류 [N]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2 비례를	평균	81.70	115.59	192.91	227.63	260.98	360.22	456.04	557.15	746.68	1013.67
	중앙치	80.44	116.24	196.61	225.01	253.27	348.93	468.93	590.08	837.07	955.14
	SEM	3.26	5.84	5.65	8.43	8.27	22.88	31.99	49.93	73.79	82.53
	종류 [N]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
3 Ab-A2 XmAb2+1 (1.0 mg/kg)	평균	90.20	116.48	194.16	210.85	174.59	98.67	89.06	69.26	76.53	114.65
	중앙치	87.90	115.14	197.87	206.94	166.09	78.41	59.90	33.53	27.07	29.77
	SEM	6.06	6.83	5.86	10.05	12.61	24.54	30.99	34.20	49.48	85.58
	종류 [N]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
4 Ab-A2 XmAb2+1 (0.1 mg/kg)	평균	92.85	120.80	192.45	196.10	152.32	94.10	80.21	52.33	96.21	214.04
	중앙치	92.42	117.60	197.59	198.67	144.59	88.07	76.73	41.56	55.86	106.87
	SEM	4.26	7.36	5.14	12.56	14.21	9.02	10.31	12.89	40.62	73.43
	종류 [N]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
5 Ab-A2 XmAb2+1 (0.01 mg/kg)	평균	88.12	120.82	196.68	230.31	168.00	145.00	122.92	183.51	484.07	832.45
	중앙치	90.29	119.04	200.97	217.31	150.74	121.75	115.60	202.07	431.89	867.08
	SEM	5.07	7.38	5.23	15.01	13.55	14.25	14.81	29.98	69.24	109.11
	종류 [N]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
6 비례를	평균	81.70	115.59	192.91	227.63	260.98	360.22	456.04	557.15	746.68	1013.67
	중앙치	80.44	116.24	196.61	225.01	253.27	348.93	468.93	590.08	837.07	955.14
	SEM	3.26	5.84	5.65	8.43	8.27	22.88	31.99	49.93	73.79	82.53
	종류 [N]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

그룹 2와 비교하여 두 번, 후시탐에 의한 중앙 성장에 대한 실험 결과의 1방향 ANOVA 및 평가: 유의미, * = p < 0.05; ** = p < 0.01; *** = p < 0.001. 11일에서 (자료 시작 전 1일) 28일까지의 통계 분석. N = 동물 수; n.p. = 수행되지 않음; n.s. = 유의미하지 않음; SEM = 평균의 표준 오차; w/o = 갖지 않음

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> AMGEN INC.

<120> ANTI-STEAP1 ANTIGEN-BINDING PROTEIN

<130> IPA201669-US

<150> US 62/693,216

<151> 2018-07-02

<150> US 62/800,259

<151> 2019-02-01

<160> 214

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 207

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser

1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr

20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr

35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys

50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp

65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr

85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu

100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met

115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu

130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys

145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn

165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg

180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile

195 200 205

<210> 2

<211> 339

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Leu Trp Lys Met

1 5 10 15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr

20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His Gln

35 40 45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Thr

50 55 60

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile

65 70 75 80

Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His

85 90 95

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

100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu

115 120 125

Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu His Asn Gly

130 135 140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr

145 150 155 160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu His Ala

165 170 175

Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu

180 185 190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp

195 200 205

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile

210 215 220
Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
225 230 235 240
Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Ser Lys
245 250 255
Leu Gly Ile Val Ser Leu Leu Leu Gly Thr Ile His Ala Leu Ile Phe

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

325 330 335
Ser Gln Leu

<210> 3

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 3

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

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 4

Thr Tyr Trp Ile Glu
1 5
<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 5

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Thr Asp Phe Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 6

Trp Gly Tyr Tyr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Val

1 5 10
<210> 7
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 7

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Ser Phe Pro Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Gln Gln Arg Arg Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Gln Gln Arg Arg Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Thr Tyr Trp Ile Glu

1 5

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

1 5 10 15

Gly

<210> 16

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Trp Gly Tyr Tyr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Val

1 5 10

<210> 17

<211> 232

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val

35 40 45

Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

85 90 95

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Ser Phe

100 105 110

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
115 120 125
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
130 135 140
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
165 170 175
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
180 185 190
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
195 200 205
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
210 215 220
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230
<210> 18
<211> 469
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 18
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Ser Thr Tyr Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50 55 60
Glu Trp Met Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Thr Asp Phe Asn
65 70 75 80
Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asp

85 90 95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110
Tyr Tyr Cys Thr Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asn

115 120 125
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

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

145 150 155 160
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

165 170 175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

180 185 190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

195 200 205
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

210 215 220
Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

225 230 235 240
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

245 250 255
Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

260 265 270
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

275 280 285
Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

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

305 310 315 320
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro Gly Lys
 465
 <210> 19
 <211> 742
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 19
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Ser Thr Tyr Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Thr Asp Phe Asn

65 70 75 80

Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asp

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asn

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

245 250 255

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

260 265 270

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

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

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

 450 455 460
 Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro
 465 470 475 480
 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp
 485 490 495
 Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
 500 505 510
 Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 515 520 525
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 530 535 540
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 545 550 555 560

Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
565 570 575

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
580 585 590

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
595 600 605

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
610 615 620

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
625 630 635 640

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn
645 650 655

Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
660 665 670

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
675 680 685

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
690 695 700

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
705 710 715 720

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
725 730 735

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 20
<211> 745
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 20

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

35 40 45

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

50 55 60

Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Gln Thr

65 70 75 80

Asp Phe Asn Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ala Asp Thr

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Thr Arg Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

260 265 270
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

 275 280 285
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 290 295 300
 Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 305 310 315 320
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 325 330 335
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

 340 345 350
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 355 360 365
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
 370 375 380
 Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
 385 390 395 400
 Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly

 405 410 415
 Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 420 425 430
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
 435 440 445
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
 450 455 460
 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

 465 470 475 480
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 485 490 495
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
 500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu

580 585 590

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

740 745

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

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

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Thr Val Ser

65 70 75 80

Leu Asp Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Thr Arg Ala Gly Gly Gln Leu Arg Pro Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 23

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 24

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

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 25

Ala Gly Gly Gln Leu Arg Pro Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 26

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65						70						75						80
Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Asn			
					85						90						95	
Glu	Glu	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys				
					100						105						110	
<210>	27																	
<211>	15																	
<212>	PRT																	
<213>	Mus musculus																	
<400>	27																	
Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asp	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ser	Phe	Met	Asn				
1					5						10						15	
<210>	28																	
<211>	7																	
<212>	PRT																	
<213>	Mus musculus																	
<																		
400>	28																	
Val	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser												
1					5													
<210>	29																	
<211>	9																	
<212>	PRT																	
<213>	Mus musculus																	
<400>	29																	
Gln	Gln	Ser	Asn	Glu	Glu	Pro	Pro	Thr										
1					5													
<210>	30																	
<211>	15																	
<212>	PRT																	
<213>	Homo sapiens																	
<400>	30																	
Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asp	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ser	Phe	Met	Asn				
1					5						10						15	

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Gln Gln Ser Asn Glu Glu Pro Pro Thr

1 5

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

1 5 10 15

Gly

<210

> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Ala Gly Gly Gln Leu Arg Pro Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 36

<211> 237

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val

20 25 30

Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val

35 40 45

Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Phe Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

Gln Ser Asn Glu Glu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

225 230 235

<210> 37

<211> 469

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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

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

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

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

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
245 250 255

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

405 410 415
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210> 38

<211> 742

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Met Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ala Arg
85 90 95

Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Gly Gly Gln Leu Arg Pro Gly Ala Met Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

130					135					140									
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly				
145					150					155					160				
Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro				
165					170					175									
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr				
180					185					190									
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val				
195					200					205									
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn				
210					215					220									
Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro				
225					230					235					240				
Lys	Ser	Cys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln				
245					250					255									
Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg				
260					265					270									
Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr	Ala	Met	Asn				
275					280					285									
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Arg	Ile				
290					295					300									
Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys				
305					310					315					320				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu				
325					330					335									
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val				
340					345					350									
Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asp	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp				
355					360					365									
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly				
370					375					380									

Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gln Ala
385 390 395 400

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
405 410 415

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr
420 425 430

Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile
435 440 445

Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
450 455 460

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro
465 470 475 480

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp
485 490 495

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510

Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
515 520 525

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
530 535 540

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
545 550 555 560

Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
565 570 575

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
580 585 590

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
595 600 605

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
610 615 620

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

625 630 635 640
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn
 645 650 655

Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 660 665 670
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 675 680 685
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 690 695 700
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
705 710 715 720

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 725 730 735
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 740
<210> 39
<211> 262
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 39
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

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

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100

105

110

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

115

120

125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130

135

140

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

145

150

155

160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165

170

175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180

185

190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195

200

205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210

215

220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225

230

235

240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

245

250

255

His His His His His His

260

<210> 40

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

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

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

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

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

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220
Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240
Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 41
<211> 125
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe			
100	105	110	
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120	125	

<210> 42

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

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

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105
<210> 43
<211> 262
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 43
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140
Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
 180 185 190
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

 195 200 205
 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His
 260

<210> 44

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

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

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 45

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 46

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

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

<210>

47

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

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

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

 115 120 125
 Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
 130 135 140
 Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
 145 150 155 160
 Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

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

245 250 255
 His His His His His His
 260
 <210> 48
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
 115 120 125
 Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
 130 135 140
 Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
 145 150 155 160
 Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
 180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 49

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 50

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 51

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro

115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140
Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly

145 150 155 160
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

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

180 185 190
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220
Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240
Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

245 250 255
His His His His His His

260

<210> 52

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

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

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

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

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

210 215 220
Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240
Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 53
<211> 125
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 54

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65					70				75				80				
Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn		
				85				90				95					
His	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu					
				100				105									
<210>	55																
<211>	262																
<212>	PRT																
<213>	Homo sapiens																
<400>	55																
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
1					5					10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr		
				20				25				30					
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
				35				40				45					
Gly	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp		
				50				55				60					
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr		
65					70				75				80				
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr		
				85				90				95					
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asp	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe		
				100				105				110					
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Lys	Pro		
				115				120				125					
Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly		
				130				135				140					
Ser	Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly		
				145				150				155				160	
Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr		

165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
 180 185 190
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
 195 200 205
 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His

260

<210> 56

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140
Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220
Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240
Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250
<210> 57
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400>
> 57
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 58

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

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

<210> 59

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

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

 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Pro Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
 115 120 125

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

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

245 250 255

His His His His His His

260

<210> 60

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Pro Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

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

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245 250

<210> 61

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

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

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

100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 62

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 63

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
 115 120 125
 Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
 130 135 140
 Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
 145 150 155 160
 Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
 180 185 190
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
 195 200 205
 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His
 260
 <210> 64
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 64
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 65

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 66

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 67

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

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

210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His

260

<210> 68

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
 115 120 125
 Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
 130 135 140
 Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
 145 150 155 160
 Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
 180 185 190
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
 195 200 205
 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245 250
 <210> 69
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400
 > 69
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 70

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 71

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140
Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220
Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 72

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

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

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 73

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

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

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

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 74

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 75

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

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

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

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

 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His
 260
 <210> 76
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 76
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 77

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 78

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 79

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Glu Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

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

210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His

260

<210> 80

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Glu Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
 115 120 125
 Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
 130 135 140
 Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
 145 150 155 160
 Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
 180 185 190
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
 195 200 205
 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245 250
 <210> 81
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400
 > 81
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Glu Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 82

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 83

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

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

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

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 84

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

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

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 85

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

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

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

100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 86

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 87

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

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

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

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

 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His
 260
 <210> 88
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 88
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 89

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 90

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50				55				60							
Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Ala
65				70				75				80			
Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn
85				90				95							
His	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu			
100				105											
<210>	91														
<211>	262														
<212>	PRT														
<213>	Homo sapiens														
<400>	91														
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10				15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
20				25				30							
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35				40				45							
Gly	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
50				55				60							
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr
65				70				75				80			
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
85				90				95							
Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asp	Gln	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe
100				105				110							
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Lys	Pro
115				120				125							
Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly
130				135				140							
Ser	Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly

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

 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His

 260

<210> 92

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Gln Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
 115 120 125
 Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
 130 135 140
 Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
 145 150 155 160
 Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
 180 185 190
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
 195 200 205
 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245 250
 <210> 93
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400
 > 93
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Gln Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 94

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 95

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140
Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220
Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 96

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

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

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 97

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

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

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

100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 98

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 99

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

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

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

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

 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His
 260
 <210> 100
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 100
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 101

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 102

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95
His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 103

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

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

 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His
 260

 <210> 104
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <
 400> 104
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
 115 120 125

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

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

 <210> 105
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 105
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

50

55

60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65

70

75

80

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

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100

105

110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 106

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

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

1

5

10

15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20

25

30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35

40

45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65

70

75

80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210>

107

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

 245 250 255
 His His His His His His
 260
 <210> 108
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 108
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

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

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

 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245 250
 <210> 109
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 109
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

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

 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 110

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 111

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255

His His His His His His
 260

<210> 112

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

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

 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245 250

<210> 113

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

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

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 114

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 115

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

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

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro

115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130

135

140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
 145 150 155 160
 Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
 180 185 190
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
 195 200 205
 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His
 260

<210> 116

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

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

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro

115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140
Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

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

245 250
<210> 117
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 117
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 118

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 119

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255

His His His His His His
260

<210> 120

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

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

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

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

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240
Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 121

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

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

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
 <210> 122
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 122
 Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95
 His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 123
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 123
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

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

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

 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His
 260
 <210> 124
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 124

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Gln Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 125

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Gln Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 126

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

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

100 105

<210> 127

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

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

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

 His His His His His His
 260
 <210> 128
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 128
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110

 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
 115 120 125
 Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
 130 135 140
 Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
 145 150 155 160
 Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
 165 170 175

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

 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245 250

 <210> 129
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 129

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

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 130

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 131

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220
Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240
Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

245 250 255
His His His His His His

260

<210> 132

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

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

210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 133

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Ala Ser Tyr Val Ser Trp Phe
 100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 134

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 135

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

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

 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
 210 215 220
 Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 245 250 255
 His His His His His His
 260
 <210> 136
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<

400> 136

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245

250

<210> 137

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 138

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35

40

45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65

70

75

80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210>

139

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65

70

75

80

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

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100

105

110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro

115

120

125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140
Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220
Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240
Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
245 250 255
His His His His His His
260
<210> 140
<211> 254
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 140
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

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

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

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

 225 230 235 240
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245 250
 <210> 141
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 141
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 142

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 143

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 144

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<

400> 144

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 145

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 145

Ile Arg Pro Arg Ala Ile Gly Gly Ser Lys Pro Arg Val Ala

1 5 10

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 146

Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 147

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 147

Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser

1 5 10 15

<210> 148

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 148

Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser

1 5 10 15

<210> 149

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 149

Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser

1 5 10 15

<210> 150

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 150

Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 151

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 151

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

<210> 152

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 152

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser

20

<210> 153

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 153

Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly

1 5 10 15

Lys Gly Lys Ser

20

<210> 154

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 154

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 155

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 155

Ser Thr Ala Gly Asp Thr His Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp

1 5 10

<210> 156

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 156

Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 157

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 157

Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser

1 5 10 15

<210> 158

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 158

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Glu Ser

1 5 10 15

<210> 159

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 159

Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser

1 5 10 15

<210> 160

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 160

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 161

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 161

Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly

1 5 10 15

Glu Gly Glu Ser

20

<210> 162

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 162

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 163

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 163

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 164

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 164

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 165

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 165

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

1 5 10 15

Pro Gly Ser

<210> 166

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 166

Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Gly

1 5 10 15

Ala Ala Gly

<210> 167

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 167

Gly Thr Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 168

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser

20

<210> 169

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe			
100	105	110	
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120	125	

<210> 170

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

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

<210> 171

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val

1 5

<210> 173

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 174

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Thr Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 175

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 176

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 177

<211> 490

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

Met Glu Ser Ile Ser Met Met Gly Ser Pro Lys Ser Leu Ser Glu Thr

1 5 10 15

Phe Leu Pro Asn Gly Ile Asn Gly Ile Lys Asp Ala Arg Lys Val Thr

20 25 30

Val Gly Val Ile Gly Ser Gly Asp Phe Ala Lys Ser Leu Thr Ile Arg

35 40 45

Leu Ile Arg Cys Gly Tyr His Val Val Ile Gly Ser Arg Asn Pro Lys

50 55 60

Phe Ala Ser Glu Phe Phe Pro His Val Val Asp Val Thr His His Glu

65 70 75 80

Asp Ala Leu Thr Lys Thr Asn Ile Ile Phe Val Ala Ile His Arg Glu

85 90 95

His Tyr Thr Ser Leu Trp Asp Leu Arg His Leu Leu Val Gly Lys Ile

100 105 110

Leu Ile Asp Val Ser Asn Asn Met Arg Ile Asn Gln Tyr Pro Glu Ser

115 120 125

Asn Ala Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Phe Pro Asp Ser Leu Ile Val Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Val Ile Glu Leu Ala Arg Gln Leu Asn Phe Ile Pro Ile Asp Leu

180 185 190

Gly Ser Leu Ser Ser Ala Arg Glu Ile Glu Asn Leu Pro Leu Arg Leu

195 200 205

Phe Thr Leu Trp Arg Gly Pro Val Val Val Ala Ile Ser Leu Ala Thr

210 215 220

Phe Phe Phe Leu Tyr Ser Phe Val Arg Asp Val Ile His Pro Tyr Ala

225 230 235 240

Arg Asn Gln Gln Ser Asp Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Glu Ile Val Asn

245 250 255

Lys Thr Leu Pro Ile Val Ala Ile Thr Leu Leu Ser Leu Val Tyr Leu

260 265 270

Ala Gly Leu Leu Ala Ala Ala Tyr Gln Leu Tyr Tyr Gly Thr Lys Tyr

275 280 285

Arg Arg Phe Pro Pro Trp Leu Glu Thr Trp Leu Gln Cys Arg Lys Gln

290 295 300

Leu Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Met Val His Val Ala Tyr Ser

305 310 315 320

Leu Cys Leu Pro Met Arg Arg Ser Glu Arg Tyr Leu Phe Leu Asn Met

325 330 335
Ala Tyr Gln Gln Val His Ala Asn Ile Glu Asn Ser Trp Asn Glu Glu

340 345 350
Glu Val Trp Arg Ile Glu Met Tyr Ile Ser Phe Gly Ile Met Ser Leu

355 360 365
Gly Leu Leu Ser Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser Val Ser Asn

370 375 380
Ala Leu Asn Trp Arg Glu Phe Ser Phe Ile Gln Ser Thr Leu Gly Tyr

385 390 395 400
Val Ala Leu Leu Ile Ser Thr Phe His Val Leu Ile Tyr Gly Trp Lys

405 410 415
Arg Ala Phe Glu Glu Glu Tyr Tyr Arg Phe Tyr Thr Pro Pro Asn Phe

420 425 430
Val Leu Ala Leu Val Leu Pro Ser Ile Val Ile Leu Gly Lys Ile Ile

435 440 445
Leu Phe Leu Pro Cys Ile Ser Arg Lys Leu Lys Arg Ile Lys Lys Gly

450 455 460
Trp Glu Lys Ser Gln Phe Leu Glu Glu Gly Met Gly Gly Thr Ile Pro

465 470 475 480
His Val Ser Pro Glu Arg Val Thr Val Met

485 490
<210> 178

<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Linker

<400> 178
Gly Ser Gly Gly Ser

1 5
<210> 179

<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Linker
 <400> 179

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 180

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Syntheitc Linker

<400> 180

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 181

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sythetic Linker

<400> 181

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 182

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Thr Asp Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95
Thr Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 183

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Ser Phe Pro Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 184

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 185

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 185

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Met Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ala Arg Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Gly Gly Gln Leu Arg Pro Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 186

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 186

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

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

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

<210> 187

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala

100 105 110

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

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser

145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala

165 170 175

Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp

180 185 190

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

195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu

210 215 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
 225 230 235 240
 Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
 245 250 255
 Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
 260 265
 <210> 188
 <
 211> 288
 <212> PRT
 <213> Cynomologus Monkey
 <400> 188
 Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
 1 5 10 15
 Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Glu Ser Pro Asp Arg Pro Trp
 20 25 30
 Asn Ala Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Leu Val Thr Glu Gly Asp
 35 40 45
 Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Ala Ser Glu Ser Phe Val
 50 55 60
 Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
 65 70 75 80
 Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
 85 90 95
 Val Thr Arg Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
 100 105 110
 Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
 115 120 125
 Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
 130 135 140
 Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
 145 150 155 160
 Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Ala Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly

165 170 175
Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys

180 185 190
Ser Arg Ala Ala Gln Gly Thr Ile Glu Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro

195 200 205
Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly

210 215 220
Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Ala Pro

225 230 235 240
Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly

245 250 255
Leu Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg

260 265 270
Ser Pro Arg Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu

275 280 285

<210> 189

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 189

Ser Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 190

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

1 5 10 15

<210> 191

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 191

Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 192

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 193

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 194

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 194

Gln Gln Ala Glu Ser Phe Pro His Thr

1 5

<210> 195

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 195

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 196

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 196

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45
 Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Glu Ser Phe Pro His
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 197
 <211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 197

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
 20 25 30
 Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 35 40 45
 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 50 55 60
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 85 90 95
 Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 100 105 110
 Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala
 115 120 125

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

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

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

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

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

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

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

 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 198
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 198
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

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

 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

100 105 110
Ala Glu Ser Phe Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

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

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 199

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 199

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

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

65 70 75 80
 Asp Phe Asn Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ala Asp Thr

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

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

 210 215 220
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

 275 280 285
 Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Glu
 305 310 315 320

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 420 425 430
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

 <210> 200
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 200
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Ser Phe Pro Tyr Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 201
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 201
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335

 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 202
 <211> 723
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

 <400> 202

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

 Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

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

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

245						250						255							
Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg				
260						265						270							
Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Gly	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys				
275						280						285							
Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe				
290						295						300							
Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn				
305						310						315						320	
Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly				
325						330						335							
Asn	Phe	Gly	Asp	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
340						345						350							
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly				
355						360						365							
Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gln	Ala	Val	Val	Thr				
370						375						380							
Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Thr				
385						390						395						400	
Cys	Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr	Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp				
405						410						415							
Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr				
420						425						430							
Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Leu				
435						440						445							
Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Ala	Gln	Pro	Glu	Asp	Glu				
450						455						460							
Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	His	Trp	Val	Phe	Gly				
465						470						475						480	
Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly				
485						490						495							

Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
500 505 510

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
515 520 525

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
530 535 540

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
545 550 555 560

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
565 570 575

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
580 585 590

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
595 600 605

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
610 615 620

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
625 630 635 640

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
645 650 655

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
660 665 670

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
675 680 685

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
690 695 700

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
705 710 715 720

Pro Gly Lys

<210> 203

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 203

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

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

210				215				220							
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly
225				230				235				240			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
245				250				255							
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Lys	His	Glu
260				265				270							
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
275				280				285							
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu	Glu	Glu	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg
290				295				300							
Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
305				310				315				320			
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
325				330				335							
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
340				345				350							
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
355				360				365							
Thr	Cys	Asp	Val	Ser	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
370				375				380							
Glu	Ser	Asp	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
385				390				395				400			
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
405				410				415							
Lys	Ser	Arg	Trp	Glu	Gln	Gly	Asp	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
420				425				430							
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
435				440				445							
Gly	Lys														
450															

<210> 204

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 204

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Phe Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

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

Glu Glu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

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

195					200					205					
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
210					215										
<210>					205										
<211>					448										
<212>					PRT										
<213>					Artificial Sequence										
<220><223>					Synthetic Polypeptide										
<400>					205										
Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Thr	Val
1			5			10			15						
Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly	Met
20			25			30									
Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Trp
35			40			45									
Met	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Asp	Lys	Phe	Gln	Gly
50			55			60									
Arg	Val	Thr	Phe	Thr	Leu	Asp	Thr	Ser	Ala	Arg	Thr	Val	Tyr	Met	Glu
65			70			75			80						
Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg
85			90			95									
Ala	Gly	Gly	Gln	Leu	Arg	Pro	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
100			105			110									
Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
115			120			125									
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
130			135			140									
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145			150			155			160						
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asp Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

355 360 365

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

Asp 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 Glu Gln Gly Asp 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> 206
 <211> 721
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 206
 Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val
 1 5 10 15
 Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met
 20 25 30
 Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp
 35 40 45
 Met Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln Gly
 50 55 60
 Arg Val Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ala Arg Thr Val Tyr Met Glu
 65 70 75 80
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 85 90 95
 Ala Gly Gly Gln Leu Arg Pro Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

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

 210 215 220
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 245 250 255
 Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
 260 265 270
 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

 275 280 285
 Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
 290 295 300
 Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 305 310 315 320
 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
 325 330 335
 Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

 340 345 350
 Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
 355 360 365
 Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu
 370 375 380
 Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
 385 390 395 400
 Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln

 405 410 415
 Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys
 420 425 430

Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
435 440 445

Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp
450 455 460

Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly

465 470 475 480

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
485 490 495

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
500 505 510

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
565 570 575

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
580 585 590

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

595 600 605

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
610 615 620

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr
625 630 635 640

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 690 695 700
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 705 710 715 720
 Lys

<210> 207

<211> 723

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 207

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

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

115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

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

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

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

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

 370 375 380
 Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
 385 390 395 400

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp
 405 410 415
 Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr
 420 425 430
 Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
 435 440 445
 Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu
 450 455 460
 Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly
 465 470 475 480
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 485 490 495
 Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 500 505 510
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 515 520 525
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
 530 535 540
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 545 550 555 560
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
 565 570 575
 Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 580 585 590
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 595 600 605
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 610 615 620
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys
 625 630 635 640
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

645 650 655
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 660 665 670
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 675 680 685
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

690 695 700
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 705 710 715 720
 Pro Gly Lys

<210> 208

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 208

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

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

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

115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

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

 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

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

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

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

405 410 415

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

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

Gly Lys

450

<210> 209

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 209

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

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

Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Glu Ser Phe Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 210

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 211

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 211

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

1 5 10 15

<210> 212

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 212

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro

1 5 10 15

Pro Cys Pro

<210> 213

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 213

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro

1 5 10 15

Pro Cys Pro

<210> 214

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 214

Gly Lys Pro Gly Ser Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10