

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0033522

(43) 공개일자 2022년03월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7006534(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년03월03일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2018-7028091
 원출원일자(국제) 2017년03월03일
 심사청구일자 2020년03월03일
- (85) 번역문제출일자 2022년02월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/020714
- (87) 국제공개번호 WO 2017/152085
 국제공개일자 2017년09월08일
- (30) 우선권주장
 62/303,985 2016년03월04일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
 미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
- (72) 발명자
바른하르트, 브라이언, 씨.
 미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700
코르만, 알란, 제이.
 미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **항-CD73 항체와의 조합 요법****(57) 요약**

항-CD73 항체를 면역-종양학 작용제, 예컨대 항-PD-1 항체와 조합하여 사용하여 종양 (예를 들어, 진행성 고형 종양)을 임상 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2896 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/77 (2013.01)
C07K 2317/90 (2013.01)

(72) 발명자

론버그, 닐스

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

암니우크, 아론, 피.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

스리비산, 모한

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

헤닝, 칼라, 에이.

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

레이, 밍

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

세가, 에마누엘라

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

굿이너프, 안젤라

미국 19067 펜실베이니아주 모리스빌 스톡햄 애비뉴 406

주르-쿤켈, 마리아

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

첸, 구오둥

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

색, 존, 에스.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

후앙, 리차드, 와이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

코벳, 마틴, 제이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

마이어스, 조셉, 이. 주니어

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

슈바이처, 리앙

미국 08543 뉴저지주 로렌스빌 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

해처, 산드라, 브이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

(30) 우선권주장

62/305,378	2016년03월08일	미국(US)
62/341,220	2016년05월25일	미국(US)
62/363,703	2016년07월18일	미국(US)
62/431,987	2016년12월09일	미국(US)

알투라, 레이첼

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드

후양, 하이춘

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드
700

장, 평평

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드
700

힐트, 에드워드, 제이.

미국 08543 뉴저지주 로렌스빌 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드

헤드릭, 마이클, 네이션

미국 08543 뉴저지주 로렌스빌 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드

명세서

청구범위

청구항 1

암을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 12월 9일에 출원된 미국 가출원 번호 62/431987, 2016년 7월 18일에 출원된 62/363703, 2016년 5월 25일에 출원된 62/341220, 2016년 3월 8일에 출원된 62/305378 및 2016년 3월 4일에 출원된 62/303985에 대한 우선권을 주장한다. 본 명세서 전체에 걸쳐 인용된 임의의 특허, 특허 출원 및 참고문헌의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 분화 클러스터 73 (CD73)은 또한 엑토-5'-뉴클레오타다제 (엑토-5'NT, EC 3.1.3.5)로도 공지되어 있고, 대부분의 조직에서 발견되는 글리코실-포스파티딜이노시톨 (GPI)-연결된 세포 표면 효소이지만, 특히 내피 세포 및 조혈 세포의 하위세트에서 발현된다 (Resta et al., Immunol Rev 1998;161:95-109 및 Colgan et al., Prinergic Signal 2006;2:351-60). CD73은 세포의 뉴클레오타드 모노포스페이트를 뉴클레오타드, 예컨대 아데노신으로 탈인산화하는 것을 촉매하는 것으로 공지되어 있다. 아데노신은 A1, A2A, A2B, 및 A3을 포함한 여러 수용체를 통해 그의 생물학적 효과를 매개하는, 광범위하게 연구된 신호전달 분자이다. 아데노신은 많은 암의 증식 및 이동을 조절하고, 항종양 T 세포의 조절을 통해 면역억제 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다 (Zhang et al., Cancer Res 2010;70:6407-11).

[0004] CD73은 결장암, 폐암, 췌장암, 난소암, 방광암, 백혈병, 신경교종, 교모세포종, 흑색종, 갑상선암, 식도암, 전립선암 및 유방암을 포함한, 많은 상이한 암 상에서 발현되는 것으로 보고되어 있다 (Jin et al., Cancer Res 2010;70:2245-55 및 Stagg et al., PNAS 2010;107:1547-52). 또한, 암에서의 CD73 발현은 증가된 증식, 이동, 신생혈관화, 침습성, 전이 및 보다 짧은 환자 생존과 연관되어 왔다. CD73 활성화는 또한, 유두상 갑상선 암종에서 예후 마커로서 제안되어 왔다. CD73은 종양 세포 상에서 세포-세포 및 세포-매트릭스 상호작용을 조절하는 것으로 제시된 바 있는 한편, CD73 발현 및 활성화는 또한 감소된 T-세포 반응과 연관된 바 있고 약물 저항성에 연루된 바 있다 (Spychala et al., Pharmacol Ther 2000;87:161-73). 따라서 CD73은 직접적으로 뿐만 아니라 간접적으로 암 진행을 조절할 수 있어, 신규 치료 표적으로서 그의 잠재력이 강조된다.

[0005] 암과 같은 질환을 표적화하기 위한 개선된 전략에 대한 진행 중인 필요를 고려하면, 다중 메커니즘을 통해 종양 진행을 조절하는 방법, 뿐만 아니라 CD73 활성을 조절하는 방법은 매우 바람직하다.

발명의 내용

[0006] 본원에 제공된 방법은 일반적으로 CD73을 발현하는 암을 갖는 환자, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 진행성 고형 종양)을 갖는 환자의 치료에 관한 것이다. 따라서, 암을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 CD73 길항제 및 면역-종양학 작용제를 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 대상체는 CD73을 발현하는 종양을 갖는다.

[0007] 또한 대상체에게 치료 유효량의 CD73 길항제 및 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 길항제, 예를 들어, 항체)를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 CD73을 발현하는 종양을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0008] 특정 실시양태에서, 치료될 대상체는 종양 세포의 막에서 CD73을 발현하는 종양을 갖는다. 특정 실시양태에서, 종양은 면역학 작용제의 표적, 예를 들어, PD-1을 발현하는 종양 침윤 림프구 (TIL)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료될 대상체는 종양 세포 상에서 CD73 및 TIL 상에서 면역-종양학 작용제의 표적, 예를 들어, PD-1 또는 PD-L1을 발현하는 종양을 갖는다. 특정 실시양태에서, 암 또는 종양은 폐 선암종, 갑상선 암종, 췌장 선암종, 자궁내막 암종, 결장 선암종, 폐 편평 세포 암종, 두경부 편평 세포 암종, 및 난소 선암종의 군으로부터

선택된다.

- [0009] 또한, 암을 갖는 대상체의 종양 내 CD73의 수준을 결정하는 것을 포함하는, 대상체가 항-CD73 길항제에 의한 치료에 반응할 지 여부를 결정하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 종양 내 CD73의 존재는 대상체가 항-CD73 길항제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있음을 나타낸다.
- [0010] 또한, 암을 갖는 대상체에서 종양 내 CD73의 수준 및 종양의 TIL 내 면역-종양학 작용제의 표적 (예를 들어, 체크포인트 억제제 또는 공동-자극 단백질)의 수준을 결정하는 것을 포함하는, 대상체가 항-CD73 길항제 및 면역-종양학 작용제에 의한 치료에 반응할 지 여부를 결정하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 종양 내 CD73의 존재 및 TIL 내 면역-종양학 작용제의 표적의 존재는 대상체가 항-CD73 길항제 및 면역-종양학 작용제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있음을 나타낸다.
- [0011] 특정 실시양태에서, TIL 내 면역-종양학 표적의 수준은 CD8⁺ T 세포, CD4⁺ FoxP3⁻ T 세포, 또는 CD4⁺ FoxP3⁺ T 세포 상의 면역-종양학 표적의 수준을 결정하는 것에 의해 측정되고, 이들 세포 유형 중 1종 이상에서 면역-종양학 표적 발현이 검출되는 경우, 대상체는 항-CD73 길항제 및 면역-종양학 작용제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있다.
- [0012] 또한, 암을 갖는 대상체에서 종양 내 CD73의 수준 및 종양의 종양 침윤 림프구 (TIL) 내 PD-1의 수준을 결정하는 것을 포함하는, 대상체가 항-CD73 길항제 및 PD-1 길항제에 의한 치료에 반응할 지 여부를 결정하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 종양 내 CD73의 존재 및 TIL 내 PD-1의 존재는 대상체가 항-CD73 길항제 및 항-PD-1 길항제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있음을 나타낸다.
- [0013] 특정 실시양태에서, TIL 내 PD-1의 수준은 CD8⁺ T 세포, CD4⁺ FoxP3⁻ T 세포, 또는 CD4⁺ FoxP3⁺ T 세포 상의 PD-1의 수준을 결정하는 것에 의해 측정되고, 이들 세포 유형 중 1종 이상에서 PD-1 발현이 검출되는 경우, 대상체는 항-CD73 길항제 및 항-PD-1 길항제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있다.
- [0014] 또한, 대상체로부터 전혈 샘플을 수득하는 단계 및 항-인간 IgG1 Fc 항체 및 T 및/또는 B 세포의 마커를 사용하여 유동 세포측정법을 수행하는 단계를 포함하는, 대상체의 혈액 세포에서 항-인간 CD73 항체에 의한 인간 CD73 수용체 점유율을 결정하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 유동 세포측정법은 직접 검출 검정이다. 특정 실시양태에서, T 및/또는 B 세포의 마커는 CD8⁺ T 세포의 마커 또는 B19⁺ B 세포의 마커이다. 특정 실시양태에서, 유동 세포측정법은 대상체로부터 혈액 샘플을 수득하고 48시간 내에 수행된다. 특정 실시양태에서, 항-인간 IgG1 Fc 항체는 IS1112E.E.23.30이다.
- [0015] 특정 실시양태에서, 대상체의 혈액 세포에서 항-인간 CD73 항체에 의한 인간 CD73 수용체 점유율을 결정하는 방법은 대상체로부터 전혈 샘플을 수득하는 단계 및 항-인간 IgG1 Fc 항체 및 CD8⁺ T 세포 및/또는 B19⁺ B 세포의 마커를 사용하여 유동 세포측정법을 수행하는 단계를 포함하며, 여기서 유동 세포측정법은 대상체로부터 혈액 샘플을 수득하고 48시간 내에 수행된다.
- [0016] 암에 대한 조합 치료, 예컨대 항-CD73 길항제 및 면역-종양학 작용제의 조합 투여가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 CD73 길항제는 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분이다. 특정 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 PD-1 길항제, PD-L1 길항제, CTLA-4 길항제, LAG-3 길항제, 또는 본원에 기재된 다른 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 예컨대 항-PD-1 항체 (예를 들어, 각각 서열식별번호(SEQ ID NO): 383-385에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 386-388에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하거나, 또는 각각 서열식별번호: 381 및 382에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 항-PD-1 항체)이다. 항-CD73 항체와 함께 투여될 수 있는 예시적인 항-PD-1 항체는 니볼루맵 (옵디보(OPDIVO)®; BMS-936558)이다.
- [0017] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 하기 특성 중 1종 이상을 나타낸다: (1) 예를 들어 비아코어(BIACORE)® SPR 분석에 의해 측정된 바와 같이, 인간 CD73, 예를 들어 비드 결합된 인간 이량체 인간 CD73 이소형 1 및 2에, 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 K_D로 결합함; (2) 막 결합된 인간 CD73에, 예를 들어, 1 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 1 nM)의 EC₅₀으로 결합함; (3) 시노물구스 CD73에 결합함, 예를 들어 막 결합된 시노물구스 CD73에, 예를 들어, 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 EC₅₀으로 결합함; (4) 인간 CD73 효소적 활성을, 예를 들어 10 nM

이하의 EC₅₀으로 억제함; (5) 시노 CD73 효소적 활성을, 예를 들어 10 nM 이하의 EC₅₀으로 억제함; (6) Calu6 세포에서 내인성 (세포성) 인간 CD73 효소적 활성을 10 nM 이하의 EC₅₀으로 억제함; (7) 생체내 인간 CD73 효소적 활성을 억제함; (8) 예를 들어, 1시간, 30분 또는 10분 미만의 T_{1/2} 및/또는 적어도 70%, 80% 또는 90%의 Y_{max}로, 세포 내로 내재화, 예를 들어 항체 매개된 (또는 의존성) CD73 내재화; (9) 인간 CD73 상의 입체형태적 에피토프, 예를 들어 아미노산 잔기 FTKVQQIRRAEPNVLALLDA (서열식별번호: 96) 및/또는 LYLPHYKVLPGDEVVG (서열식별번호: 97)의 모두 또는 일부를 포함하는 아미노산 서열 (서열식별번호: 1) 내의 불연속 에피토프에 결합함; (10) 인간 CD73에의 결합에 대해 어느 하나의 방향 또는 양 방향으로 CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11과 경쟁함; 및 (11) X선 결정학에 의해 결정된 바와 같이, CD73.4와 유사한 패턴으로 인간 CD73과 상호작용함.

[0018] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 각각 (a) 서열식별번호: 4 및 8; (b) 서열식별번호: 4 및 12; (c) 서열식별번호: 16 및 20; (d) 서열식별번호: 16 및 24; (e) 서열식별번호: 16 및 28; (f) 서열식별번호: 32 및 36; (g) 서열식별번호: 40 및 44; (h) 서열식별번호: 40 및 48; (i) 서열식별번호: 52 및 56; (j) 서열식별번호: 60 및 64; (k) 서열식별번호: 68 및 72; (l) 서열식별번호: 68 및 76; (m) 서열식별번호: 80 및 84; (n) 서열식별번호: 88 및 92; (o) 서열식별번호: 135 및 8; 및 (p) 서열식별번호: 135 및 12로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 100% 동일한 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0019] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 (a) 각각 서열식별번호: 5, 6, 및 7을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 9, 10, 및 11을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (b) 각각 서열식별번호: 5, 6, 및 7을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 13, 14, 및 15를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (c) 각각 서열식별번호: 17, 18, 및 19를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 21, 22, 및 23을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (d) 각각 서열식별번호: 17, 18, 및 19를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 25, 26, 및 27을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (e) 각각 서열식별번호: 17, 18, 및 19를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 29, 30, 및 31을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (f) 각각 서열식별번호: 33, 34, 및 35를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 37, 38, 및 39를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (g) 각각 서열식별번호: 41, 42, 및 43을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 45, 46, 및 47을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (h) 각각 서열식별번호: 41, 42, 및 43을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 49, 50, 및 51을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (i) 각각 서열식별번호: 53, 54, 및 55를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 57, 58, 및 59를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (j) 각각 서열식별번호: 61, 62, 및 63을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 65, 66, 및 67을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (k) 각각 서열식별번호: 69, 70, 및 71을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 73, 74, 및 75를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (l) 각각 서열식별번호: 69, 70, 및 71을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 77, 78, 및 79를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; (m) 각각 서열식별번호: 81, 82, 및 83을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 85, 86, 및 87을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; 또는 (n) 각각 서열식별번호: 89, 90, 및 91을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 93, 94, 및 95를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함한다.

[0020] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 각각 (a) 각각 서열식별번호: 100 및 101; (b) 각각 서열식별번호: 100 및 102; (c) 각각 서열식별번호: 103 및 104; (d) 각각 서열식별번호: 103 및 105; (e) 각각 서열식별번호: 103 및 106; (f) 각각 서열식별번호: 107 및 108; (g) 각각 서열식별번호: 109 및 110; (h) 각각 서열식별번호: 109 및 111; (i) 각각 서열식별번호: 112 및 113; (j) 각각 서열식별번호: 114 및 115; (k) 각각 서열식별번호: 116 및 117; (l) 각각 서열식별번호: 116 및 118; (m) 각각 서열식별번호: 119 및 120; (n) 각각 서열식별번호: 121 및 122; (o) 각각 서열식별번호: 133 및 101; 및 (p) 각각 서열식별번호: 133 및 102로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 서열의 아미노산 서열과 적어도 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다.

[0021] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 무이펙터 Fc를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 IgG1, IgG2,

IgG3, IgG4 또는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0022] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 N-에서 C-말단 순서로 인간 CH1 도메인, 인간 힌지 도메인, 인간 CH2 도메인, 및 인간 CH3 도메인을 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 변형된 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 이루어진 이소형의 군으로부터 선택된 상이한 이소형의 적어도 2개의 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 변형된 불변 영역은 인간 IgG2 CH1 도메인을 포함하고, CH2, CH3, 및 힌지 도메인 중 적어도 1개는 IgG2 이소형이 아니다. 특정 실시양태에서, IgG2 CH1 도메인은 서열식별번호: 124의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 변형된 불변 영역은 예를 들어 시스테인 결합에서 불균질성을 감소시키는 인간 IgG2 힌지 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 힌지 도메인은 야생형 인간 IgG2 힌지 도메인 (서열식별번호: 136)에 비해 C219 또는 C220에서 아미노산 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 힌지 도메인은 서열식별번호: 123의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 변형된 불변 영역은 이펙터 기능을 감소시키거나 제거하는 인간 IgG1 CH2 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, CH2 도메인은 야생형 인간 IgG1 CH2 도메인 (서열식별번호: 137)에 비해, 아미노산 치환 A330S 및 P331S를 포함하거나, 또는 서열식별번호: 125의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 변형된 불변 영역은 인간 IgG1 CH3 도메인, 예컨대 서열식별번호: 128의 아미노산 서열을 포함한다.

[0023] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 인간 또는 인간화 항체이다.

[0024] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체의 CDR 영역의 메티오닌 잔기는 산화를 겪지 않는 아미노산 잔기로 대체된다.

[0025] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제는 정맥내 투여를 위해 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제는 개별적으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 면역-종양학 작용제의 투여 전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 면역-종양학 작용제의 투여 후에 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제는 공동으로 투여된다.

[0026] 또한, (a) 서열식별번호: 135에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8 또는 12에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CD73 항체의 용량; (b) 서열식별번호: 381에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 382에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD-1 항체인 면역-종양학 작용제, 예컨대 니볼루맵 (BMS-936558)의 용량; 및 (c) 본원에 기재된 방법에서 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 인간 환자에서 고형 종양을 치료하기 위한 키트가 본원에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1a는 CD73.4-1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 237) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 135)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 5), CDR2 (서열식별번호: 6) 및 CDR3 (서열식별번호: 7) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 1b는 CD73.4-1 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역 (VK1)의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 140) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 8)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 9), CDR2 (서열식별번호: 10) 및 CDR3 (서열식별번호: 11) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 2a는 CD73.4-2 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 237) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 135)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 5), CDR2 (서열식별번호: 6) 및 CDR3 (서열식별번호: 7) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 2b는 CD73.4-2 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 141) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 12)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 13), CDR2 (서열식별번호: 14) 및 CDR3 (서열식별번호: 15) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 3a는 11F11-1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 139) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 4)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 5), CDR2 (서열식별번호: 6) 및 CDR3 (서열식별번호: 7) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 3b는 11F11-1 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 140) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 8)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 9), CDR2 (서열식별번호: 10) 및 CDR3 (서열식별

번호: 11) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 4a는 11F11-2 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 139) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 4)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 5), CDR2 (서열식별번호: 6) 및 CDR3 (서열식별번호: 7) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 4b는 11F11-2 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 141) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 12)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 13), CDR2 (서열식별번호: 14) 및 CDR3 (서열식별번호: 15) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 5a는 4C3-1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 142) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 16)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 17), CDR2 (서열식별번호: 18) 및 CDR3 (서열식별번호: 19) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 5b는 4C3-1 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 143) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 20)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 21), CDR2 (서열식별번호: 22) 및 CDR3 (서열식별번호: 23) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 6a는 4C3-2 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 142) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 16)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 17), CDR2 (서열식별번호: 18) 및 CDR3 (서열식별번호: 19) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 6b는 4C3-2 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 144) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 24)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 25), CDR2 (서열식별번호: 26) 및 CDR3 (서열식별번호: 27) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 7a는 4C3-3 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 142) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 16)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 17), CDR2 (서열식별번호: 18) 및 CDR3 (서열식별번호: 19) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 7b는 4C3-3 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 145) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 28)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 29), CDR2 (서열식별번호: 30) 및 CDR3 (서열식별번호: 31) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 8a는 4D4-1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 146) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 32)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 33), CDR2 (서열식별번호: 34) 및 CDR3 (서열식별번호: 35) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 8b는 4D4-1 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 147) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 36)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 37), CDR2 (서열식별번호: 38) 및 CDR3 (서열식별번호: 39) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 9a는 10D2-1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 148) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 40)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 41), CDR2 (서열식별번호: 42) 및 CDR3 (서열식별번호: 43) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 9b는 10D2-1 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 149) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 44)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 45), CDR2 (서열식별번호: 46) 및 CDR3 (서열식별번호: 47) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 10a는 10D2-2 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 148) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 40)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 41), CDR2 (서열식별번호: 42) 및 CDR3 (서열식별번호: 43) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 10b는 10D2-2 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 150) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 48)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 49), CDR2 (서열식별번호: 50) 및 CDR3 (서열식별번호: 51) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 11a는 11A6-1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 151) 및 아미노

산 서열 (서열식별번호: 52)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 53), CDR2 (서열식별번호: 54) 및 CDR3 (서열식별번호: 55) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 11b는 11A6-1 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 152) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 56)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 57), CDR2 (서열식별번호: 58) 및 CDR3 (서열식별번호: 59) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 12a는 24H2-1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 153) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 60)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 61), CDR2 (서열식별번호: 62) 및 CDR3 (서열식별번호: 63) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 12b는 24H2-1 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 154) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 64)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 65), CDR2 (서열식별번호: 66) 및 CDR3 (서열식별번호: 67) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 13a는 5F8-1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 155) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 68)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 69), CDR2 (서열식별번호: 70) 및 CDR3 (서열식별번호: 71) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 13b는 5F8-1 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 156) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 72)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 73), CDR2 (서열식별번호: 74) 및 CDR3 (서열식별번호: 75) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 14a는 5F8-2 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 155) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 68)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 69), CDR2 (서열식별번호: 70) 및 CDR3 (서열식별번호: 71) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 14b는 5F8-2 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 157) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 76)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 77), CDR2 (서열식별번호: 78) 및 CDR3 (서열식별번호: 79) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 15a는 5F8-3 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 155) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 68)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 69), CDR2 (서열식별번호: 70) 및 CDR3 (서열식별번호: 71) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 15b는 5F8-3 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 242) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 238)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 239), CDR2 (서열식별번호: 240) 및 CDR3 (서열식별번호: 241) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 16a는 6E11-1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 158) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 80)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 81), CDR2 (서열식별번호: 82) 및 CDR3 (서열식별번호: 83) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 16b는 6E11-1 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 159) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 84)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 85), CDR2 (서열식별번호: 86) 및 CDR3 (서열식별번호: 87) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 17a는 7A11-1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 160) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 88)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 89), CDR2 (서열식별번호: 90) 및 CDR3 (서열식별번호: 91) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 17b는 7A11-1 인간 모노클로날 항체의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 161) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 92)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 93), CDR2 (서열식별번호: 94) 및 CDR3 (서열식별번호: 95) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 18은 항-CD73 항체 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 중쇄, 및 그의 가변 영역, CDR 1, 2 및 3, CH1, 힌지, CH2 및 CH3 도메인의 아미노산 서열 (서열식별번호: 189)을 보여준다.

도 19는 25℃에서 고정된 단백질 A 표면에 포획된 CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f에 대한 600, 200, 66.7, 22.2,

7.4, 및 2.5 nM 인간-CD73-his (굵은 선) 또는 시노-CD73-his (가는 선)의 결합에 대한 SPR 센소그램 데이터를 보여준다.

도 20aa 및 20ab는 표시된 중쇄 불변 영역을 갖는 11F11, CD73.4 및 CD73.10 항체의 인간 CD73 양성 Calu6 세포 (인간 폐 선암종 세포주)에 대한 결합을 보여준다.

도 20ba 및 20bb는 표시된 중쇄 불변 영역을 갖는 11F11, CD73.4 및 CD73.10 항체의 인간 CD73 음성 DMS114 세포 (소세포 폐 암종 세포주)에 대한 결합을 보여준다.

도 20ca 및 20cb는 표시된 중쇄 불변 영역을 갖는 11F11, CD73.4 및 CD73.10 항체의 시노 CD73 양성 CHO 세포에 대한 결합을 보여준다.

도 20da 및 20db는 표시된 중쇄 불변 영역을 갖는 11F11, CD73.4 및 CD73.10 항체의 시노 CD73 음성 CHO-K1 세포에 대한 결합을 보여준다.

도 20e는 공여자 D1 및 D2로부터의 T 세포에 대한 표시된 항체의 결합을 보여준다.

도 20f는 공여자 D1 및 D2로부터의 T 세포에 대한 표시된 항체의 결합을 보여준다.

도 20g는 인간 B 세포에 대한 ¹²⁵I-표지된 CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f의 결합을 보여준다.

도 20h는 인간 Calu-6 세포에 대한 ¹²⁵I-표지된 CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f의 결합을 보여준다.

도 20i는 CHO-시노물구스 CD73 세포에 대한 ¹²⁵I-표지된 CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f의 결합을 보여준다.

도 21aa 및 21ab는 표시된 중쇄 불변 영역을 갖는 항-CD73 항체 11F11, CD73.4 및 CD73.10에 의한, 비드 결합된 인간 CD73 효소적 활성의 억제를 보여준다. 모든 항체가 인간 CD73 효소적 활성을 억제하였다.

도 21ba 및 21bb는 표시된 중쇄 불변 영역을 갖는 항-CD73 항체 11F11, CD73.4 및 CD73.10에 의한, 비드 결합된 시노 CD73 효소적 활성의 억제를 보여준다. 모든 항체가 시노 CD73 효소적 활성을 억제하였다.

도 22aa 및 22ab는 표시된 중쇄 불변 영역을 갖는 11F11, CD73.4 및 CD73.10 항체에 의한, 인간 CD73 양성 Calu6 세포에서의 CD73 효소적 억제를 보여준다. 모든 항체가 이들 세포에서 CD73 효소적 활성을 억제하였다.

도 22ba 및 22bb는 표시된 중쇄 불변 영역을 갖는 11F11, CD73.4 및 CD73.10 항체에 의한, 인간 CD73 음성 DMS-114 세포에서의 CD73 효소적 억제를 보여준다.

도 22c는 Calu-6 및 HEK/A2R 세포를 사용하여 cAMP 검정에서 결정된 바와 같은, 11F11 및 11F11 F(ab')₂ 단편에 의한 내인성 CD73 활성의 억제의 EC₅₀ 및 Y_{max} 값을 보여준다. 도 22c는 또한, Calu-6 내재화 검정에서의 11F11 및 11F11 F(ab')₂ 단편의 EC₅₀ 및 Y_{max} 값을 보여준다. 본 도면은 11F11 Fab 단편이 이들 2개의 검정에서 불활성이라는 것을 보여준다.

도 22d는 LC/MS/MS에 의해 측정된 바와 같은, 11F11 또는 4C3 항체로 처리된 Calu6 세포로부터의 아데노신 생산의 시간 경과를 보여주며, 이는 11F11 항체에 의한 CD73 효소적 억제가 4C3 항체에 의한 것보다 더 신속하게 일어난다는 것을 나타낸다.

도 22e는 표시된 용량의 CD73.4-IgG2C219S-IgG1.1f 또는 대조군 항체로 처리된 Calu-6 종양에서의 CD73 효소적 활성의 정량화를 보여준다.

도 23a는 H2228 세포에서의 하기 항체: 11F11, 4C3, 6D11, 4C3Vk1 경쇄를 갖는 CD73.3-IgG1.1f ("3-Vh-hHC-IgG1.1f/4C3Vk1"), 11F11 Vk2 경쇄를 갖는 CD73.4-IgG2CS ("4-Vh-hHC-IgG2-C219S/11F11-Vk2"), CD73.10-IgG2CS ("CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S"), CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f ("CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f"), 및 CD73.10-IgG1.1f ("CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f") 항체에 의한 CD73의 항체 매개된 내재화의 동역학을 보여준다. 11F11 (IgG2 이소형의 것), CD73.4-IgG2CS, CD73.10-IgG2CS 및 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f 항체는 IgG1 이소형의 것인 다른 시험된 항체보다 더 신속하고 더 높은 정도로 내재화된다.

도 23b는 HCC15 세포 (비소세포 폐 암종 세포주)에서 도 23a에 제시된 것과 동일한 항체의 항체 매개된 CD73 내재화의 동역학을 보여주며, 이는 H2228 세포 (비소세포 폐 암종 세포주)에서 획득된 것과 유사한 결과를 보여준다.

도 23c는 Calu6 세포에서 도 23a 및 23b에 제시된 것과 동일한 항체 뿐만 아니라 CD73.11-IgG2CS ("11-Vh-hVC-IgG2-C219S")의 항체 매개된 CD73 내재화의 동역학을 보여주며, 이는 H2228 및 HCC15 세포에서 수득된 것과 유사한 결과를 보여준다.

도 23d는 NCI-2030 세포 (비소세포 폐 암종 세포주)에서 도 23c에 제시된 것과 동일한 항체의 항체 매개된 CD73 내재화의 동역학을 보여주며, 이는 H2228, HCC15, 및 Calu6 세포에서 수득된 것과 유사한 결과를 보여준다.

도 23e는 유동 세포측정법에 의해 측정된 바와 같은, Calu6 세포에서의 표시된 항체의 항체 매개된 CD73 내재화의 동역학을 보여준다.

도 23f는 유동 세포측정법에 의해 측정된 바와 같은, NCI-H292 세포 (점막표피양 폐 암종 세포주)에서의 표시된 항체의 항체 매개된 CD73 내재화의 동역학을 보여주며, 여기서는 세포를 항체와 첫 번째 인큐베이션한 후 항체를 세척하지 않았다.

도 23g는 표시된 항체로 처리된 Calu6 세포에 내재화된 CD73의 백분율을 보여주며, 시간 경과에 따른 Calu6 세포에서의 표시된 항체의 항체 매개된 CD73 내재화를 보여준다.

도 23h는 시간 경과에 따른 표시된 항체로 처리된 NCI-H292 세포에 내재화된 CD73의 백분율을 보여주며, 이는 시간 경과에 따른 NCI-H292 세포에서의 표시된 항체의 항체 매개된 CD73 내재화를 보여준다.

도 23i는 시간 경과에 따른 표시된 항체로 처리된 SNU-C1 세포 (결장 암종 세포주)에 내재화된 CD73의 백분율을 보여주며, 이는 시간 경과에 따른 SNU-C1 세포에서의 표시된 항체의 항체 매개된 CD73 내재화를 보여준다.

도 23j는 시간 경과에 따른 표시된 항체로 처리된 NCI-H1437 세포 (비소세포 폐 암종 세포주)에 내재화된 CD73의 백분율을 보여주며, 이는 시간 경과에 따른 NCI-H1437 세포에서의 표시된 항체의 항체 매개된 CD73 내재화를 보여준다.

도 23k는 시간 경과에 따른 표시된 항체로 처리된 Calu6 세포에 내재화된 CD73의 백분율을 보여주며, 이는 시간 경과에 따른 Calu6 세포에서의 표시된 항체의 항체 매개된 CD73 내재화를 보여준다.

도 23l은 시간 경과에 따른 표시된 항체로 처리된 NCI-H292 세포에 내재화된 CD73의 백분율을 보여주며, 이는 시간 경과에 따른 Calu6 세포에서의 표시된 항체의 항체 매개된 CD73 내재화를 보여준다.

도 23m은 0, 5, 15 또는 30분 동안 표시된 항체 5 μ g/ml로 처리된 Calu6 세포의 표면 상의 CD73의 수준을 보여준다.

도 24a는 동물을 대조군 항체로 처리한 지 4일 후에 수거하고 CD73 효소적 활성화에 대해 염색한, 동물로부터의 이종이식 종양 절편을 보여준다. 절편은 짙은 갈색을 나타내며, 이는 CD73 효소적 활성을 보여준다.

도 24b는 동물을 11F11 항체로 처리한 지 1일 후에 수거하고 CD73 효소적 활성화에 대해 염색한, 동물로부터의 이종이식 종양 절편을 보여준다. 절편은 도 24a에 제시된 대조군 종양 절편에 비해 유의하게 연한 갈색을 나타내며, 이는 처리를 시작한 후 1일 이내의 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f에 의한 CD73 효소적 활성화의 생체내 억제를 보여준다.

도 24c는 동물을 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f로 처리한 지 2일 후에 수거하고 CD73 효소적 활성화에 대해 염색한, 동물로부터의 이종이식 종양 절편을 보여준다. 절편은 도 24a에 제시된 대조군 종양 절편에 비해, 및 동물을 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f로 처리한 지 1일 후의 종양 절편에 비해 유의하게 연한 갈색을 나타내며, 이는 처리를 시작한 지 적어도 2일 후에 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f에 의한 CD73 효소적 활성화의 생체내 억제를 보여준다.

도 24d는 동물을 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f로 처리한 지 3일 후에 수거하고 CD73 효소적 활성화에 대해 염색한, 동물로부터의 이종이식 종양 절편을 보여준다. 절편은 도 24a에 제시된 대조군 종양 절편에 비해 유의하게 연한 갈색을 나타내며, 이는 처리를 시작한 지 적어도 3일 후에 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f에 의한 CD73 효소적 활성화의 생체내 억제를 보여준다.

도 24e는 동물을 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f로 처리한 지 7일 후에 수거하고 CD73 효소적 활성화에 대해 염색한, 동물로부터의 이종이식 종양 절편을 보여준다. 절편은 도 24a에 제시된 대조군 종양 절편에 비해 유의하게 연한 갈색을 나타내며, 이는 처리를 시작한 지 적어도 7일 후에 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f에 의한 CD73 효소적 활성화의 생체내 억제를 보여준다.

도 24f는 대조군 (비 CD73) 항체 또는 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f로 처리된 이종

이식편 마우스에서의 SNUC1 종양 내의 인간 CD73의 효소적 활성의 시간 경과를 보여주며, 이는 항-CD73 항체가 이중이식편 마우스의 종양 내의 CD73 효소적 활성을 효율적으로 감소시킨다는 것을 보여준다.

도 24g는 항체 투여 후 상이한 시간에 10 mg/kg, 20 mg/kg 또는 30 mg/kg의 항-마우스 CD73 항체로 치료된 마우스의 MC38 종양에서의 CD73의 억제 수준을 보여준다.

도 25a는 동계 4T1 종양 및 대조군 mIgG를 보유하는 Balb/c 마우스로부터의 대조군 종양 절편 내에서의 마우스 CD73 효소적 활성의 수준을 보여준다.

도 25b는 항-마우스 CD73 항체 TY23에 의해 피하로 처리된 동계 4T1 종양을 보유하는 Balb/c 마우스의 종양 절편 (4T1 제1일-제7일)을 보여주며, 이는 TY23이 생체내 CD73 효소적 억제를 억제한다는 것을 보여준다.

도 26a는 유동 세포측정법에 의해 결정된 바와 같은, 항-CD73 항체 4C3, 7A11, 6E11, 5F8, 4C3, 11F11 및 11A6에 의한 4C3의 교차-차단 수준을 보여준다.

도 26b는 유동 세포측정법에 의해 결정된 바와 같은, 항-CD73 항체 4C3, 7A11, 6E11, 5F8, 4C3, 11F11 및 11A6에 의한 11F11의 교차-차단 수준을 보여준다.

도 27a는 인간 CD73의 아미노산 서열 (서열식별번호: 283), 및 보다 어두운 회색으로 나타내어진 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f와의 상호작용 영역을 보여준다. 상호작용이 강할수록, 회색은 보다 어둡다.

도 27b는 이량체 인간 CD73 단백질 및 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f 사이의 상호작용 모델을 보여준다.

도 28a는 인간 CD73 및 11F11Fab' 단편 사이의 상호작용의 결정학적 모델을 보여준다.

도 28b는 11F11과의 2개의 인간 CD73 복합체의 복합 구조의 모델을 보여준다.

도 28c는 인간 CD73 및 11F11 항체 사이의 상호작용 모델을 보여준다.

도 28d는 11F11 및 인간 CD73 사이의 상호작용 모델을 보여준다.

도 29a는 인간 CD73 및 항체 복합체에 대한 SEC-MALS 데이터를 제시한다. "CD73.4-하이브리드"는 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f를 지칭한다.

도 29b는 인간 CD73 및 항체 복합체에 대한 DLS 데이터를 보여준다.

도 30a는 상이한 불변 영역을 함유하는 CD73.4 항체와의 hCD73-his의 복합체에 대한 SEC 크로마토그램 데이터를 보여주며, 이는 항체/항원 복합체의 크기에 대한 IgG2 힌지 및 CH1 도메인의 효과를 보여준다.

도 30b는 상이한 불변 영역을 함유하는 CD73.4 항체와의 hCD73-his의 복합체에 대한 DLS 데이터를 보여주며, 이는 항체/항원 복합체의 크기에 대한 IgG2 힌지 및 CH1 도메인의 효과를 보여준다.

도 30c는 상이한 불변 영역을 함유하는 CD73.4 항체와의 hCD73-his의 복합체에 대한 MALS 데이터를 보여주며, 이는 항체/항원 복합체의 크기에 대한 IgG2 힌지 및 CH1 도메인의 효과를 보여준다.

도 30d는 도 30c의 MALS-결정된 질량으로부터 유래된 hCD73-his/mAb 복합체의 개략적 모델을 보여준다.

도 30e는 보다 높은 차수의 복합체가 CH1 영역에 의해 영향을 받는다는 것을 보여준다. 히스토그램은 각각의 구축물에 대한 그래프에 제시된, 피크 1 및 2 아래의 면적 %를 보여준다.

도 31은 각각의 제시된 항체를 첨가한 지 1, 4 또는 21시간 후의, 항체 매개된 CD73 내재화의 백분율을 보여준다. 각각의 항체에 대한 막대는 21시간 (왼쪽), 4시간 (중앙) 및 1시간 (오른쪽)의 순서로 제시된다.

도 32a는 상이한 불변 영역 서열을 함유하는 16개의 상이한 CD73.4 항체와의 hCD73-his의 1:1 몰 복합체에 대한 SEC 크로마토그램 데이터의 오버레이를 보여준다.

도 32b는 도 32a의 크로마토그램의 11 - 19.5분으로부터의 크로마토그램 데이터의 확대도를 보여주며, 4개의 별개의 용리 종이 표시된다.

도 32c는 16개의 상이한 항체/CD73-his 복합체에 대해 플롯팅된, 도 32b의 피크 2에 대한 UV 크로마토그램 신호 면적의 백분율을 보여준다. 데이터는 증가하는 피크 면적 순서로 왼쪽에서 오른쪽으로 분류된다.

도 33은 항-his Fab 포획된 FcγR-his 단백질에의 항체 결합을 보여준다. 결합 반응은 1:1 mAb:FcγR 결합 화학량론을 가정하여 이론적 Rmax의 백분율로서 플롯팅된다. 각각의 항체에 대한 막대는 슬라이드 하단의 색상

범례에 제공된 순서대로 제시된다.

도 34는 항-his Fab 포획된 FcγR-his 단백질에의 항체 결합을 보여준다. 결합 반응은 1:1 mAb:FcγR 결합 화학량론을 가정하여 이론적 R_{max}의 백분율로서 플롯팅된다. 각각의 항체에 대한 막대는 슬라이드 하단의 색상 범례에 제공된 순서대로 제시된다.

도 35는 다양한 항-CD73 항체의 VH 및 VL 서열의 정렬을 보여준다. VH 및 VL CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 볼드체로 표시된다.

도 36a는 0 ("4deg"), 15, 30, 60, 및 120분 후 (왼쪽에서 오른쪽으로 제시됨)에 Calu-6 세포 내로 내재화된 항체 11F11, 6E11 및 4C3의 EEA1 공동-국재화 계수를 보여준다.

도 36b는 0 ("4deg"), 15, 30, 60, 및 120분 후 (왼쪽에서 오른쪽으로 제시됨)에 Calu-6 세포 내로 내재화된 항체 11F11, 6E11 및 4C3의 Rab7 공동-국재화 계수를 보여준다.

도 36c는 0 ("4deg"), 15, 30, 60, 및 120분 후 (왼쪽에서 오른쪽으로 제시됨)에 Calu-6 세포 내로 내재화된 항체 11F11, 6E11 및 4C3의 Lamp-1 공동-국재화 계수를 보여준다.

도 37a는 TMA 절편에 대해 mAb 1D7을 사용하여 면역조직화학 (IHC)에 의해 결정된 바와 같은, 표시된 종양의 세포질, 세포 막 또는 둘 다에서의 CD73 발현의 수준을 보여준다. 그래프에 열거된 종양은, 왼쪽에서 오른쪽으로, 갑상선 암종 (n=16), 췌장 선암종 (n=10), 자궁내막 암종 (n=9), 간세포성 암종 또는 조합 (n=17), 두경부 편평 세포 암종 (n=15), 신세포 암종 (n=16), 결장 선암종 (n=49), 위 선암종 (n=17), 비소세포 폐 암종 (n=45), 난소 선암종 (n=18), 전립선 선암종 (n=17), 방광 암종 (n=20), 식도 편평 세포 암종 (n=10), 유방 선암종 (n=52), 림프종 (n=15)이다. 각각의 암 유형에 대해 제1 칼럼 (왼쪽)은 평균 합산 종양 CD73 스코어를 나타내고; 각각의 암 유형에 대해 제2 칼럼 (중앙)은 평균 종양 세포질 CD73 스코어를 나타내고; 각각의 암 유형에 대해 제3 칼럼 (오른쪽)은 평균 종양 막 CD73 스코어를 나타낸다.

도 37b는 표시된 종양의 세포 막에서의 CD73 발현의 수준을 보여준다. 본 도면은 도 36a에 상응하지만, 단지 세포 막 상의 CD73의 수준만을 보여준다. 그래프에 열거된 종양은, 왼쪽에서 오른쪽으로, 갑상선 암종 (n=16), 간세포성 암종 또는 조합 (n=17), 두경부 편평 세포 암종 (n=15), 췌장 선암종 (n=10), 결장 선암종 (n=49), 자궁내막 암종 (n=9), 비소세포 폐 암종 (n=45), 신세포 암종 (n=16), 위 선암종 (n=17), 난소 선암종 (n=18), 전립선 선암종 (n=17), 방광 암종 (n=20), 식도 편평 세포 암종 (n=10), 림프종 (n=15), 및 유방 선암종 (n=52)이다.

도 38a는 전체 종양 절편에 대해 mAb D7F9A를 사용하여 면역조직화학 (IHC)에 의해 결정된 바와 같은, 다중 종양 유형의 종양의 세포질 및 세포 표면에서의 CD73 발현을 보여준다.

도 38b는 표시된 종양의 세포 막에서의 CD73 발현의 수준을 보여준다. 본 도면은 도 37a에 상응하지만, 단지 세포 막 상의 CD73의 수준만을 보여준다.

도 39a-39h는 전체 종양 절편에 대해 면역조직화학 (IHC)에 의해 결정된 바와 같은, 도 38a에 제시된 종양 유형의 개별 종양의 세포 표면에서의 CD73 발현을 보여준다.

도 40a-40f는 유동 세포측정법에 의해 결정된 바와 같은, 결장 선암종 ("결장"), 신세포 암종 ("신장") 및 폐 선암종 ("폐")을 갖는 대상체의 종양 및 혈액 내 CD8+ T 세포, CD4+ FoxP3- 및 CD4+FoxP3+ T 세포에서의 PD-1의 빈도를 보여준다. 도 40a-40f 각각에서, 막대는, 왼쪽에서 오른쪽으로, 결장 선암종, 신세포 암종, 및 폐 선암종을 갖는 대상체에 상응한다. 도 40a는 혈액 내 CD8+ T 세포에서의 PD-1의 빈도를 보여준다. 도 40b는 종양 내 CD8+ T 세포에서의 PD-1의 빈도를 보여준다. 도 40c는 혈액 내 CD4+FoxP3- 세포에서의 PD-1의 빈도를 보여준다. 도 40d는 종양 내 CD4+FoxP3- 세포에서의 PD-1의 빈도를 보여준다. 도 40e는 혈액 내 CD4+FoxP3+ 세포에서의 PD-1의 빈도를 보여준다. 도 40f는 종양 내 CD4+FoxP3+ 세포에서의 PD-1의 빈도를 보여준다.

도 41a-41d는 대용물 마우스 항-CD73 항체 (mIgG1) 5 mg/kg, 10 mg/kg, 및 20 mg/kg 또는 대조군 마우스 IgG1 항체 10 mg/kg로 처리된 마우스에서의 MC38 종양 성장을 보여준다.

도 42a-42d는 항-PD-1 항체 10 mg/kg, 또는 대용물 마우스 항-CD73 항체 (mIgG1) 5 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 20 mg/kg와 조합된 항-PD-1 항체 10 mg/kg로 처리된 마우스에서의 MC38 종양 성장을 보여준다.

도 43은 도 42a-42d의 실험으로부터의 마우스에서의 종양 MC38 종양 성장을 보여준다.

도 44는 도 42a-42d의 실험으로부터의 마우스에 대한 생존 그래프를 보여준다.

도 45a-45d는 비병기결정된 CT26 암 모델에서의 항-CD73 항체 및 항-PD-1 항체의 조합의 항종양 효과를 보여준다.

도 46은 직접 검출 수용체 점유율 검정 포맷에 사용하기 위해 시험된 3종의 상이한 항-인간 IgG1-PE 항체의 용량 의존성을 보여준다.

도 47은 정상인 건강한 지원자로부터 수집된 전혈로부터의 CD73 항체의 용량 반응을 보여준다. 3명의 건강한 공여자로부터의 일련의 농도에 따른 B 세포 상의 CD73에 대한 본원에 기재된 CD73 항체의 퍼센트 수용체 점유율이 도시된다.

도 48은 형광 강도 검정 정밀도 결과를 보여준다. 3명의 건강한 공여자로부터의 전혈을 다양한 농도의 CD73 항체와 섞었다. 총 수용체 수준 (단한 기호) 및 CD73 항체에 의해 결합된 수용체 (열린 기호)가 제시된다.

도 49는 유도된 수용체 점유율 검정 정밀도 결과를 보여준다. 3명의 건강한 공여자로부터의 전혈 샘플을 다양한 농도의 CD73 항체와 섞고, 3회 반복 분석하였다.

도 50은 CD73 수용체 점유율 검정을 위해 수집된 전혈 샘플의 수집-후 안정성을 보여준다. 전혈 샘플을 다양한 농도의 CD73 항체로 처리하고, 수집-후 0, 24, 48 및 72시간에 분석하였다.

도 51은 품질 관리 범위 및 성능을 보여준다. CD-Chex® 노말의 CD19+ B 세포 (상부) 및 CD8+ T 세포 (하부) 상에서의 총 CD73 발현을 5회 분석하여 95% 신뢰 구간을 확립하였다.

도 52a-52j는 IgG1 및 IgG2.C219S 불변 영역 함유 항-CD73 (CD73.4) 항체와 함께 형성된 항원-항체 복합체의 유형에서의 차이를 보여준다. 패널 a-e는 절편이 항체 또는 CD73 이량체 (도 a 및 도 b)로서 확인 가능한, CD73 + IgG1 함유 항-CD73 항체에 대한 선택된 부류 평균을 보여준다. 확산된 분지화된 밀도는 Fc 도메인이고, 이는 종종 부류 평균에서 무질서한 반면에, Fab는 그의 특징적인 이중모드 형상 및 크기에 의해 확인될 수 있다. Fab 결합 부위에서의 나머지 밀도도 또한 이중모드이고, 대략 85Å에 걸쳐있으며, 이는 이것이 CD73 이량체임을 나타낸다 (도 a 및 도 b). 또한 복합체의 다른 변이가 샘플에 존재하고, 이는 또한 다양한 입체형태를 나타낸다 (c-e). 패널 f-j는 절편이 IgG2.C219S 또는 CD73 이량체로서 확인 가능한, CD73 및 IgG2.C219S 함유 항체에 대한 선택된 부류 평균을 보여준다. Fab는 그의 특징적인 이중모드 형상 및 크기에 의해 확인될 수 있다. Fab 결합 부위에서의 나머지 밀도는 CD73 이량체이다. 선형 다량체의 절편은 분명하게 파악될 수 없지만, IgG2.C219S 함유 항체 및 CD73이 관찰되는 스트링-유사 구조를 어떻게 형성하는지를 시사한다. 패널 h-j는 스트링-유사 구조의 수동 선택으로부터의 평균을 보여준다. 정렬은 IgG2.C219S의 Fab 아암을 중심으로 되는 것으로 보이지만, 보다 상세한 해석은 불가능하다. IgG1 함유 CD73.4 항체 및 IgG2.C219S 함유 항체는 각각 "IgG1" 및 "IgG2"로 지칭된다.

도 53은 흑색 (갈색) 염색의 수준에 의해 입증된 바와 같은, 환자 종양 샘플에서의 인간 CD73 효소적 억제제를 보여준다. "스크린"은 환자에게의 항-CD73 항체의 투여 전 종양 샘플을 지칭하고, "투여-후" 또는 "투여 후"는 환자에게의 항-CD73 항체의 투여 후 종양 샘플을 지칭한다.

도 54는 각각의 제시된 항체를 첨가한 지 1, 4 또는 21시간 후의, 항체 매개된 CD73 내재화의 백분율을 보여준다. 각각의 항체에 대한 막대는 21시간 (왼쪽), 4시간 (중앙) 및 1시간 (오른쪽)의 순서로 제시된다. 상부 파선은 CH1 및 IgG2의 힌지를 갖는 항체에 대한 평균 백분율 내재화를 나타내고, 하부 파선은 CH1 및 IgG1의 힌지를 갖는 항체에 대한 평균 백분율 내재화를 나타낸다.

도 55a 및 b는 각각 1시간 및 4시간 시험에 대한 개별 그래프로서, 도 54에 도시된 퍼센트 내재화를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028]

CD73에 특이적으로 결합함으로써 CD73 활성을 감소시키는 단리된 항체, 특히 모노클로날 항체, 예를 들어 인간 모노클로날 항체 ("길항제 항-CD73 항체")가 본원에 기재된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 특정한 중쇄 및 경쇄 배선 서열로부터 유래되고/거나, 특정한 아미노산 서열을 포함하는 CDR 영역과 같은 특정한 구조적 특색을 포함한다. 단리된 항체, 이러한 항체, 이러한 항체를 포함하는 면역결합체 및 이중특이적 분자를 제조하는 방법, 및 항체를 함유하도록 제제화된 제약 조성물이 본원에 제공된다. 또한, 종양 성장을 감소시키기 위해, 단독으로 또는 다른 치료제 (예를 들어, 항체) 및/또는 암 요법과 조합하여 항체를 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 따라서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는, 예를 들어 종양 성장의 억제, 전이의 억제, 및 종양

에 대한 면역 반응의 증진을 포함한 광범위한 치료 용도에서의 치료에 사용될 수 있다.

- [0029] 정의
- [0030] 본 기재내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 특정 용어를 먼저 정의한다. 추가의 정의는 상세한 설명 전반에 걸쳐 제시된다.
- [0031] 본원에 사용된 용어 "분화 클러스터 73" 또는 "CD73"은 세포의 뉴클레오타이드 5' 모노포스페이트를 뉴클레오타이드로, 즉 아데노신 모노포스페이트 (AMP)를 아데노신으로 전환시킬 수 있는 효소 (뉴클레오타다제)를 지칭한다. CD73은 통상적으로, 글리코실포스파티딜이노시톨 (GPI) 연결을 통해 세포 막에 앵커링된 이량체로서 발견되고, 엑토-효소적 활성을 갖고, 신호 전달에서 소정의 역할을 한다. CD73의 주요 기능은 세포의 뉴클레오타이드 (예를 들어, 5'-AMP)를 고도로 면역억제 분자인 아데노신으로 전환시키는 것이다. 따라서, 엑토-5'-뉴클레오타다제는 퓨린 및 피리미딘 리보- 및 데옥시리보뉴클레오타이드 모노포스페이트가 상응하는 뉴클레오타이드로 탈인산화되는 것을 촉매한다. CD73이 넓은 기질 특이성을 갖지만, 이는 퓨린 리보뉴클레오타이드를 선호한다.
- [0032] CD73은 또한, 엑토-5'뉴클레아제 (엑토-5'NT, EC 3.1.3.5)로서 지칭된다. 용어 "CD73"은 세포에 의해 자연 발현되는 CD73의 임의의 변이체 또는 이소형을 포함한다. 따라서, 본원에 기재된 항체는 인간 이외의 종으로부터의 CD73 (예를 들어, 시노물구스 CD73)과 교차-반응할 수 있다. 대안적으로, 항체는 인간 CD73에 대해 특이적일 수 있고, 다른 종과는 어떠한 교차-반응성도 나타내지 않을 수 있다. CD73 또는 그의 임의의 변이체 및 이소형은 이들을 자연 발현하는 세포 또는 조직으로부터 분리될 수 있거나 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 기술 및/또는 본원에 기재된 것을 사용하여 재조합적으로 생산될 수 있다.
- [0033] 인간 CD73의 2개의 이소형이 확인되었고, 이는 둘 다 동일한 N-말단 및 C-말단 부분을 공유한다. 이소형 1 (수탁 번호 NP_002517.1; 서열식별번호: 1)은 574개의 아미노산 및 9개의 엑손으로 이루어진 가장 긴 단백질을 나타낸다. 이소형 2 (수탁 번호 NP_001191742.1; 서열식별번호: 2)는 524개의 아미노산으로 이루어지고 아미노산 404-453이 결여된, 보다 짧은 단백질을 코딩한다. 이소형 2에는 대안적 인-프레임 엑손이 결여되어, 8개의 엑손만을 갖되 동일한 N- 및 C-말단 서열을 갖는 전사체가 생성된다.
- [0034] 시노물구스 (시노) CD73 단백질 서열은 서열식별번호: 3으로서 제공된다. 용어 시노물구스 및 시노는 둘 다 마카카 파시쿨라리스(Macaca fascicularis) 종을 지칭하고, 본 명세서 전반에 걸쳐 상호교환가능하게 사용된다.
- [0035] 본원에서 사용된 용어 "프로그램화된 사멸 1", "프로그램화된 세포 사멸 1", "단백질 PD-1", "PD-1", "PD1", "PDCD1", "hPD-1" 및 "hPD-I"는 상호교환가능하게 사용되고, 인간 PD-1의 변이체, 이소형, 중 상동체, 및 PD-1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 PD-1 서열은 진뱅크(GenBank) 수탁 번호 U64863 하에 확인할 수 있다.
- [0036] 본원에 사용된 용어 "항체"는 전체 항체 및 그의 임의의 항원 결합 단편 (즉, "항원 결합 부분") 또는 단일쇄를 포함할 수 있다. "항체"는, 한 실시양태에서, 디설파이드 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질, 또는 그의 항원 결합 부분을 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 특정 자연 발생 IgG, IgD 및 IgA 항체에서, 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 특정 자연 발생 항체에서, 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역 글로불린의 결합을 매개할 수 있다.
- [0037] 항체의 중쇄는 말단 리신 (K), 또는 말단 글리신 및 리신 (GK)을 함유할 수 있거나 또는 함유하지 않을 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 중쇄 서열 및 중쇄 불변 영역 서열 중 임의의 것은 서열의 마지막 아미노산이 무엇을 제공하는지에 관계없이 GK 또는 G로 종결될 수 있거나, 또는 K 또는 GK가 결여될 수 있다. 이는 말단 리신 및 때때로 글리신 및 리신이 항체의 발현 동안 절단되기 때문이다.
- [0038] 항체는 전형적으로, 10^{-7} 내지 10^{-11} M 또는 그 미만의 해리 상수 (K_D)에 의해 반영되는 높은 친화도로 그의 동족

항원에 특이적으로 결합한다. 약 10^{-6} M 초과와 임의의 K_D 는 일반적으로 비특이적 결합을 나타내는 것으로 간주된다. 본원에 사용된 항원에 "특이적으로 결합하는" 항체는 항원 및 실질적으로 동일한 항원에 높은 친화도로 결합하지만 (이는 10^{-7} M 이하, 바람직하게는 10^{-8} M 이하, 보다 더 바람직하게는 5×10^{-9} M 이하, 및 가장 바람직하게는 10^{-8} M 내지 10^{-10} M 또는 그 미만의 K_D 를 갖는 것을 의미함), 비관련 항원에는 높은 친화도로 결합하지 않는 항체를 지칭한다. 항원이 주어진 항원에 대해 고도의 서열 동일성을 나타내는 경우에, 예를 들어 주어진 항원의 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 또는 그 초과와 서열 동일성을 나타내는 경우에, 이러한 항원은 주어진 항원과 "실질적으로 동일"하다. 예로서, 인간 CD73에 특이적으로 결합하는 항체는 또한 특정 비-인간 영장류 중 (예를 들어, 시노물구스 원숭이)으로부터의 CD73과 교차-반응할 수 있지만, 다른 종으로부터의 CD73, 또는 CD73 이외의 항원과는 교차-반응하지 않을 수 있다.

[0039] 이뮤노글로불린은 IgA, 분비형 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적으로 공지된 이소형 중 임의의 것으로부터의 것일 수 있다. IgG 이소형은 특정 종에서 하위부류로 분류된다: 인간에서 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4, 및 마우스에서 IgG1, IgG2a, IgG2b 및 IgG3. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 인간 IgG1 또는 IgG2 하위유형의 것이다. 이뮤노글로불린, 예를 들어 인간 IgG1은 최대 수개의 아미노산에서 서로 상이한 여러 동종이형으로 존재한다. "항체"는 예로서, 자연 발생 및 비-자연 발생 항체 둘 다, 모노클로날 및 폴리클로날 항체; 키메라 및 인간화 항체; 인간 및 비인간 항체; 완전 합성 항체; 및 단일쇄 항체를 포함할 수 있다.

[0040] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원 결합 부분"은 항원 (예를 들어, 인간 CD73)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것이 제시된 바 있다. 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항-CD73 항체의 용어 "항원 결합 부분" 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 (i) V_L , V_H , CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab')_2$ 단편; (iii) V_H 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) V_H 도메인으로 이루어진 dAb 단편 (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR) 또는 (vii) 합성 링커에 의해 임의로 연결될 수 있는 2개 이상의 단리된 CDR의 조합을 포함한다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인, V_L 및 V_H 가 별개의 유전자에 의해 코딩되더라도, 이들은 재조합 방법을 사용하여 이들을 단일 단백질 쇄로 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있고, 여기서 V_L 및 V_H 영역은 쌍형성하여 단일쇄 Fv (scFv)로 공지된 1가 분자를 형성한다; 예를 들어, 문헌 [Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883]을 참조한다. 이러한 단일쇄 항체도 또한 용어 항체의 "항원 결합 부분"에 포괄되는 것으로 의도된다. 이들 및 다른 잠재적 구축물이 문헌 [Chan & Carter (2010) Nat. Rev. Immunol. 10:301]에 기재되어 있다. 이들 항체 단편은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 획득되고, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 항원 결합 부분은 재조합 DNA 기술에 의해, 또는 무손상 이뮤노글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다.

[0041] "이중특이적" 또는 "이중기능적 항체"는 상이한 항원에 대한 특이성을 갖는 2개의 항원 결합 부위를 발생시키는, 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍을 갖는 인공 하이브리드 항체이다. 이중특이적 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함한 다양한 방법에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990); Kostelny et al., J. Immunol. 148, 1547-1553 (1992)]을 참조한다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 디스플레이하는 항체 또는 모든 항체가 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 디스플레이하는 항체의 조성물을 지칭한다. 전형적으로 이러한 모노클로날 항체는 단세포 또는 항체를 코딩하는 핵산으로부터 유래될 것이고, 임의의 서열 변형을 의도적으로 도입하는 것 없이 증식될 것이다. 따라서, 용어 "인간 모노클로날 항체"는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 임의적인 불변 영역을 갖는 모노클로날 항체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 인간 모노클로날 항체는, 예를 들어, 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말 비-인간 동물 (예를 들어, 인간 중쇄 트랜스젠 및 경쇄 트랜스젠을 포함하는 게놈을 갖는 트랜스제닉 마우스)로부터 획득된 B 세포를 불멸화 세포와 융합시킴으로써 획득된 하이브리도마에 의해 생산된다.

- [0043] 본원에 사용된 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 인간 항체, 예컨대 (a) 인간 이뮤노글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말인 동물 (예를 들어, 마우스) 또는 그로부터 제조된 하이브리도마로부터 단리된 항체, (b) 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포, 예를 들어 트랜스펙토마로부터 단리된 항체, (c) 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 인간 이뮤노글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열로 스플라이싱하는 것을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는, 특정한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열을 사용하고, 배선 유전자에 의해 코딩되지만, 예를 들어 항체 성숙 동안 발생하는 후속 재배열 및 돌연변이를 포함하는 가변 및 불변 영역을 포함한다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 (예를 들어, 문헌 [Lonberg (2005) Nature Biotech. 23(9):1117-1125] 참조), 가변 영역은, 재배열되어 외래 항원에 특이적인 항체를 형성하는 다양한 유전자에 의해 코딩된 항원 결합 도메인을 함유한다. 재배열에 더하여, 가변 영역은 외래 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시키기 위해 다중 단일 아미노산 변화 (체세포 돌연변이 또는 과다돌연변이로 지칭됨)에 의해 추가로 변형될 수 있다. 불변 영역은 항원에 대해 추가로 반응하여 변화할 것이다 (즉, 이소형 스위치). 따라서, 항원에 반응하여 경쇄 및 중쇄 이뮤노글로불린 폴리펩티드를 코딩하는, 재배열되고 체세포 돌연변이된 핵산 서열은 원래의 배선 서열과 동일하지 않을 수 있지만, 그 대신 실질적으로 동일하거나 유사할 것이다 (즉, 적어도 80% 동일성을 가짐).
- [0044] "인간" 항체 (HuMAb)는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 다가 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에, 불변 영역은 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본원에 기재된 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 중, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그래프팅된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어 "인간" 항체 및 "완전 인간" 항체는 동의어로 사용된다.
- [0045] "인간화" 항체는 비-인간 항체의 CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두가 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 지칭한다. 인간화 형태의 항체의 한 실시양태에서, CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 아미노산으로 대체된 반면에, 1개 이상의 CDR 영역 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변화되지 않는다. 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 제거하지 않는 한, 아미노산의 작은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 허용가능하다. "인간화" 항체는 원래 항체의 것과 유사한 항원 특이성을 보유한다.
- [0046] "키메라 항체"는, 가변 영역은 한 종으로부터 유래되고, 불변 영역은 또 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대 가변 영역은 마우스 항체로부터 유래되고, 불변 영역은 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭한다.
- [0047] "변형된 중쇄 불변 영역"은 불변 도메인 CH1, 힌지, CH2, 및 CH3을 포함하는 중쇄 불변 영역을 지칭하며, 여기서 불변 도메인 중 1개 이상은 상이한 이소형 (예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)으로부터의 것이다. 특정 실시양태에서, 변형된 불변 영역은 인간 IgG2 CH1 도메인, 및 인간 IgG1 CH2 도메인 및 인간 IgG1 CH3 도메인에 융합된 인간 IgG2 힌지를 포함한다. 특정 실시양태에서, 이러한 변형된 불변 영역은 또한, 야생형 아미노산 서열에 비해 도메인 중 1개 이상 내에 아미노산 변형을 포함한다.
- [0048] 불변 영역의 실체를 표시하지 않으면서 본원에서 항체를 "CD73.3" 또는 "CD73.4"로 지칭하는 경우에, 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 임의의 불변 영역을 갖는, 각각 CD73.3 또는 CD73.4의 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다.
- [0049] 본원에 사용된 "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE 항체)를 지칭한다.
- [0050] "동종이형"은 특정 이소형 군 내의 자연 발생 변이체를 지칭하며, 변이체는 소수의 아미노산에서 상이하다 (예를 들어, 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1] 참조). 본원에 기재된 항체는 임의의 동종이형을 가질 수 있다.
- [0051] 본원에 달리 명시되지 않는 한, 모든 아미노산 번호는 카바트(Kabat) 시스템의 EU 인덱스에 따른다 (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242).
- [0052] 어구 "항원을 인식하는 항체" 및 "항원에 특이적인 항체"는 본원에서 용어 "항원에 특이적으로 결합하는 항체"와

상호교환가능하게 사용된다.

[0053] 본원에 사용된 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다 (예를 들어, CD73에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 CD73 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, CD73의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 상이한 종으로부터의 다른 CD73 단백질과 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0054] 본원에 사용된 "CD73을 억제하는" 항체는 CD73의 생물학적 및/또는 효소적 기능을 억제하는 항체를 지칭한다. 이들 기능은, 예를 들어 CD73 효소적 활성, 예를 들어, 아데노신의 CD73-조절된 생산 또는 cAMP 생산의 감소를 억제할 수 있는 항체의 능력을 포함한다.

[0055] 본원에 사용된 "내재화되는" 항체는 세포-표면 항원과의 결합 시 세포 막을 가로지르는 항체를 지칭한다. 내재화는 항체 매개된 수용체, 예를 들어 CD73, 내재화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 약 10분 이하와 대등한 $T_{1/2}$ 속도로 CD73을 발현하는 세포 내로 "내재화"된다.

[0056] "이펙터 기능"은 항체 Fc 영역과 Fc 수용체 또는 리간드의 상호작용, 또는 그로부터 발생한 생화학적 사건을 지칭한다. 예시적인 "이펙터 기능"은 C1q 결합, 보체 의존성 세포독성 (CDC), Fc 수용체 결합, Fc γ R-매개 이펙터 기능 예컨대 ADCC 및 항체 의존성 세포-매개 식세포작용 (ADCP), 및 세포 표면 수용체 (예를 들어, B 세포 수용체; BCR)의 하향조절을 포함한다. 이러한 이펙터 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 도메인 (예를 들어, 항체 가변 도메인)과 조합될 것을 필요로 한다.

[0057] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 이뮤노글로불린의 Fc 영역에 결합하는 수용체이다. IgG 항체에 결합하는 FcR은 이들 수용체의 대립유전자 변이체 및 대안적으로 스플라이싱된 형태를 포함한, Fc γ R 패밀리의 수용체를 포함한다. Fc γ R 패밀리는 3종의 활성화 (마우스에서 Fc γ RI, Fc γ RIII, 및 Fc γ RIV; 인간에서 Fc γ RIA, Fc γ RIIA, 및 Fc γ RIIIA) 및 1종의 억제 (Fc γ RIIB) 수용체로 이루어진다. 인간 Fc γ R의 다양한 특성이 표 1에 요약되어 있다. 대부분의 선천성 이펙터 세포 유형은 1종 이상의 활성화 Fc γ R 및 억제 Fc γ RIIB를 공발현하는 반면에, 자연 킬러 (NK) 세포는 1종의 활성화 Fc 수용체 (마우스에서 Fc γ RIII 및 인간에서 Fc γ RIIIA)를 선택적으로 발현하지만, 마우스 및 인간에서 억제 Fc γ RIIB는 발현하지 않는다. 인간 IgG1은 대부분의 인간 Fc 수용체에 결합하고, 그것이 결합하는 활성화 Fc 수용체의 유형과 관련하여 뮤린 IgG2a와 동등한 것으로 간주된다.

[0058] 표 1. 인간 Fc γ R의 특성

Fc γ	대립유전자 변이체	인간 IgG에 대한 친화도	이소형 선호	세포 분포
Fc γ RI	기재된 것 없음	높음 ($K_D \sim 10$ nM)	IgG1=3>4>>2	단핵구, 대식세포, 활성화된 호중구, 수지상 세포?
Fc γ RIIA	H131	낮음 내지 중간	IgG1>3>2>4	호중구, 단핵구, 대식세포, 호산구, 수지상 세포, 소판
	R131	낮음	IgG1>3>4>2	
Fc γ RIIIA	V158	중간	IgG1=3>>4>2	NK 세포, 단핵구, 대식세포, 비만 세포, 호산구, 수지상 세포?
	F158	낮음	IgG1=3>>4>2	
Fc γ RIIB	I232	낮음	IgG1=3=4>2	B 세포, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 비만 세포
	T232	낮음	IgG1=3=4>2	

[0059]

[0060] "힌지", "힌지 도메인" 또는 "힌지 영역" 또는 "항체 힌지 영역"은 CH1 도메인을 CH2 도메인에 연결하는 중쇄 불변 영역의 도메인을 지칭하고, 힌지의 상부, 중간 및 하부 부분을 포함한다 (Roux et al. J. Immunol. 1998 161:4083). 힌지는 항체의 결합 영역과 이펙터 영역 사이에 다양한 수준의 가요성을 제공하고, 또한 2개의 중쇄 불변 영역 사이에 분자간 디설피드 결합을 위한 부위를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 힌지는 모든 IgG 이소형의 경우에 Glu216에서 시작하고 Gly237에서 종결된다 (Roux et al., 1998 J Immunol 161:4083). 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 힌지의 서열이 표 2 및 3에 제시된다.

[0061] 표 2.

힌지 영역 아미노산

Ig 유형	C-말단 C _H 1* (SEQ ID NO)	상부 힌지 (SEQ ID NO)	중간 힌지 (SEQ ID NO)	하부 힌지 (SEQ ID NO)
IgG1	VDKRV (284)	EPKSCDKTHT (286)	CPPCP (290)	APELLGG (298)
IgG2	VDKTV (285)	ERK	CCVECP (291)	APPVAG (299)
IgG3 (17-15-15-15)	VDKRV (284)	ELKTPLGDTTHT (287)	CPRCP (EPKSCDTTPPCPRCP) ₃ (292)	APELLGG (298)
IgG3 (17-15-15)	VDKRV (284)	ELKTPLGDTTHT (287)	CPRCP (EPKSCDTTPPCPRCP) ₂ (293)	APELLGG (298)
IgG3 (17-15)	VDKRV (284)	ELKTPLGDTTHT (287)	CPRCP (EPKSCDTTPPCPRCP) ₁ (294)	APELLGG (298)
IgG3 (15-15-15)	VDKRV (284)	EPKS (288)	CDTTPPCPRCP (EPKSCDTTPPCPRCP) ₂ (295)	APELLGG (298)
IgG3 (15)	VDKRV (284)	EPKS (288)	CDTTPPCPRCP (296)	APELLGG (298)
IgG4	VDKRV (284)	ESKYGPP (289)	CPSCP (297)	APEFLGG (298)

[0062]

[0063] * CH1 도메인의 C-말단 아미노산 서열.

[0064]

용어 "힌지"는 야생형 힌지 (예컨대, 표 2 및 37에 제시된 것) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연-발생 힌지 또는 변형된 힌지)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "IgG2 힌지"는 표 2에 제시된 바와 같은 야생형 IgG2 힌지, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 변이체를 포함한다. 예시적인 IgG2 힌지 변이체는 1, 2, 3개 또는 모든 4개의 시스테인 (C219, C220, C226 및 C229)이 또 다른 아미노산으로 변화된 IgG2 힌지를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, IgG2는 C219S 치환을 포함한다. IgG2 힌지는 또한, C220에서의 치환 또는 C219와 C220 둘 다에서의 치환을 포함할 수 있다. IgG2 힌지는 특정 치환을 단독으로 포함할 수 있거나, 또는 중쇄 또는 경쇄의 다른 영역에서의 1개 이상의 치환과 함께 포함할 수 있고, 이는 항체가 형태 A 또는 B를 취하게 할 것이다 (예를 들어, 문헌 [Allen et al. (2009) Biochemistry 48:3755] 참조). 특정 실시양태에서, 힌지는 적어도 2개의 이소형으로부터의 서열을 포함하는 하이브리드 힌지이다. 예를 들어, 힌지는 1개의 이소형으로부터의 상부, 중간 또는 하부 힌지, 및 1종 이상의 다른 이소형으로부터의 나머지 힌지를 포함할 수 있다. 예를 들어, 힌지는 IgG2/IgG1 힌지일 수 있고, 예를 들어 IgG2의 상부 및 중간 힌지 및 IgG1의 하부 힌지를 포함할 수 있다. 힌지는 이펙터 기능을 가질 수 있거나 또는 이펙터 기능이 박탈될 수 있다. 예를 들어, 야생형 IgG1의 하부 힌지가 이펙터 기능을 제공한다.

[0065]

용어 "CH1 도메인"은 가변 도메인을 중쇄 불변 도메인 내의 힌지에 연결하는 중쇄 불변 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, CH1 도메인은 A118에서 시작하고 V215에서 종결된다. 용어 "CH1 도메인"은 야생형 CH1 도메인 (예컨대 IgG1의 경우에 서열식별번호: 98을 갖고 IgG2의 경우에 서열식별번호: 124를 가짐) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연 발생 CH1 도메인 또는 변형된 CH1 도메인)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "CH1 도메인"은 야생형 CH1 도메인, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 그의 변이체를 포함한다. 예시적인 CH1 도메인은 항체의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC, CDC 또는 반감기를 변형시키는 돌연변이를 갖는 CH1 도메인을 포함한다. 항체의 생물학적 활성에 영향을 미치는 CH1 도메인에 대한 변형이 본원에 제공된다. CH1 도메인은 치환 C131S를 포함할 수 있고, 이러한 치환은 IgG2 항체, 또는 IgG2 항체의 적어도 일부, 예컨대 힌지 및/또는 힌지 및 CH1을 포함하는 항체가, 항체의 A 형태와 반대로 B 형태를 채택하게 할 수 있다.

[0066]

용어 "CH2 도메인"은 힌지를 중쇄 불변 도메인 내의 CH3 도메인에 연결하는 중쇄 불변 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, CH2 도메인은 P238에서 시작하고 K340에서 종결된다. 용어 "CH2 도메인"은 야생형 CH2 도메인 (예컨대, IgG1의 경우에 서열식별번호: 137을 가짐; 표 37) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연 발생 CH2 도메인 또는 변형된 CH2 도메인)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "CH2 도메인"은 야생형 CH2 도메인, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 그의 변이체를 포함한다. 예시적인 CH2 도메인은 항체의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC, CDC 또는 반감기를 변형시키는 돌연변이를 갖는 CH2 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, CH2 도메인은 이펙터 기능을 감소시키는 치환 A330S/P331S를 포함한다. 항체의 생물학적 활성에 영향을 미치는 CH2 도메인에 대한 다른 변형이 본원에 제공된다.

[0067]

용어 "CH3 도메인"은 중쇄 불변 도메인 내의 CH2 도메인에 대해 C-말단인 중쇄 불변 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, CH3 도메인은 G341에서 시작하고 K447에서 종결된다. 용어 "CH3 도메인"은 야생형 CH3 도메

인 (예컨대, IgG1의 경우에 서열식별번호: 138을 가짐; 표 37) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연 발생 CH3 도메인 또는 변형된 CH3 도메인)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "CH3 도메인"은 야생형 CH3 도메인, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 그의 변이체를 포함한다. 예시적인 CH3 도메인은 항체의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC, CDC 또는 반감기를 변형시키는 돌연변이를 갖는 CH3 도메인을 포함한다. 항체의 생물학적 활성에 영향을 미치는 CH3 도메인에 대한 변형이 본원에 제공된다.

[0068] "CL 도메인"은 경쇄의 불변 도메인을 지칭한다. 용어 "CL 도메인"은 야생형 CL 도메인 및 그의 변이체, 예를 들어, C214S를 포함하는 변이체를 포함한다.

[0069] "천연 서열 Fc 영역" 또는 "천연 서열 Fc"는 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 그의 자연 발생 변이체를 포함한다. 천연 서열 Fc는 Fc의 다양한 동종이형을 포함한다 (예를 들어 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1] 참조).

[0070] 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 이뮤노글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항원 상의 부위 (예를 들어, CD73)를 지칭한다. 단백질 항원 내의 에피토프는 인접 아미노산 (통상적으로 선형 에피토프) 또는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치되는 비인접 아미노산 (통상적으로 입체형태적 에피토프) 둘 다로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 항상 그러한 것은 아니지만 전형적으로 변성 용매에 의한 처리 시 유지되는 반면에, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 의한 처리 시 상실된다. 에피토프는 전형적으로 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산을 고유한 공간 입체형태로 포함한다. 어떠한 에피토프가 주어진 항체에 의해 결합되는지 결정하는 방법 (즉, 에피토프 맵핑)은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 이뮤노블롯팅 및 면역침전 검정을 포함하고, 여기서 중첩 또는 인접 펩티드 (예를 들어, CD73으로부터)는 주어진 항체 (예를 들어, 항-CD73 항체)와의 반응성에 대해 시험된다. 에피토프의 공간 입체형태를 결정하는 방법은 관련 기술분야의 기술 및 본원에 기재된 기술, 예를 들어 X선 결정학, 2-차원 핵 자기 공명 및 HDX-MS를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)] 참조).

[0071] 용어 "에피토프 맵핑"은 항체-항원 인식에 수반되는 항원 상의 분자 결정기의 확인 과정을 지칭한다.

[0072] 2종 이상의 항체와 관련하여 용어 "동일한 에피토프에 결합하다"는 항체가 주어진 방법에 의해 결정 시, 아미노산 잔기의 동일한 절편에 결합한다는 것을 의미한다. 항체가 본원에 기재된 항체와 "CD73 상의 동일한 에피토프"에 결합하는지 여부를 결정하는 기술은, 예를 들어 에피토프 맵핑 방법, 예컨대 에피토프의 원자 해상도를 제공하는 항원:항체 복합체의 결정의 X선 분석, 및 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS)을 포함한다. 다른 방법은 항체의 항원 단편 (예를 들어 단백질분해 단편) 또는 항원의 돌연변이된 변형에 대한 결합을 모니터링하는 것이고, 여기서 항원 서열 내 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 상실은 종종 에피토프 성분의 지표로 간주된다 (예를 들어 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 - Cunningham & Wells (1985) Science 244:1081). 또한, 에피토프 맵핑에 대한 컴퓨터 조합 방법을 사용할 수도 있다. 이들 방법은 관심 항체가 조합 파지 디스플레이 펩티드 라이브러리로부터 특이적인 짧은 펩티드를 친화도 단리하는 능력에 의존한다.

[0073] "표적에 대한 결합에 대해 또 다른 항체와 경쟁하는" 항체는 다른 항체가 표적에 결합하는 것을 (부분적으로 또는 완전히) 억제하는 항체를 지칭한다. 2종의 항체가 표적에 대한 결합에 대해 서로 경쟁하는지 여부, 즉 하나의 항체가 다른 항체가 표적에 결합하는 것을 억제하는지 여부 및 그 정도는 공지된 경쟁 실험, 예를 들어 예컨대 실시예에 기재된 것을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 또 다른 항체가 표적에 결합하는 것과 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 경쟁하고, 그의 결합을 억제한다. 억제 또는 경쟁 수준은 항체가 "차단 항체" (즉, 표적과 먼저 인큐베이션되는 콜드 항체)인지에 따라 상이할 수 있다. 경쟁 검정은 예를 들어, 문헌 [Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harb Protoc ; 2006; doi:10.1101/pdb.prot4277 or Chapter 11 of "Using Antibodies" by Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA 1999]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 경쟁 항체는 동일한 에피토프, 중첩 에피토프 또는 인접한 에피토프에 결합한다 (예를 들어, 입체 장애에 의해 입증되는 바와 같음).

[0074] 다른 경쟁적 결합 검정은 고체 상 직접 또는 간접 방사선면역검정 (RIA), 고체 상 직접 또는 간접 효소 면역검정 (EIA), 샌드위치 경쟁 검정 (문헌 [Stahli et al., Methods in Enzymology 9:242 (1983)] 참조); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (문헌 [Kirkland et al., J. Immunol. 137:3614 (1986)] 참조); 고체 상 직접 표지 검

정, 고체 상 직접 표지 샌드위치 검정 (문헌 [Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)] 참조); I-125 표지를 사용한 고체 상 직접 표지 RIA (문헌 [Morel et al., Mol. Immunol. 25(1):7 (1988)] 참조); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (Cheung et al., Virology 176:546 (1990)); 및 직접 표지 RIA (Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32:77 (1990))를 포함한다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "특이적 결합", "선택적 결합", "선택적으로 결합하다" 및 "특이적으로 결합하다"는 항체가 미리 결정된 항원 상의 에피토프에는 결합하지만 다른 항원에는 결합하지 않는 것을 지칭한다. 전형적으로, 항체는 (i) 예를 들어 미리 결정된 항원, 예를 들어 재조합 인간 CD73을 분석물로서 사용하고 항체를 리간드로서 사용하는 비아코어(BIACORE)® 2000 표면 플라즈몬 공명 기기에서의 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기술, 또는 항원 양성 세포에 대한 항체의 결합의 스캐차드 분석에 의해 결정하였을 때, 대략 10^{-7} M 미만, 예컨대 대략 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 그 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 결합하고, (ii) 미리 결정된 항원 또는 밀접하게-관련된 항원 이외의 비-특이적 항원 (예를 들어, BSA, 카세인)에 대한 결합에 대한 그의 친화도보다 적어도 2-배 더 큰 친화도로 미리 결정된 항원에 결합한다. 따라서, 달리 나타내지 않는 한, "인간 CD73에 특이적으로 결합하는" 항체는 가용성 또는 세포 결합 인간 CD73에 10^{-7} M 이하, 예컨대 대략 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 그 미만의 K_D 로 결합하는 항체를 지칭한다. "시노물구스 CD73과 교차-반응하는" 항체는 10^{-7} M 이하, 예컨대 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 그 미만의 K_D 로 시노물구스 CD73에 결합하는 항체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 종으로부터의 CD73과 교차-반응하지 않는 항체는 표준 결합 검정에서 이들 단백질에 대해 본질적으로 검출가능하지 않은 결합을 나타낸다.

[0076] 본원에 사용된 용어 " k_{assoc} " 또는 " k_a "는 특정한 항체-항원 상호작용의 회합률 상수를 지칭하는 것으로 의도되는 반면에, 본원에 사용된 용어 " k_{dis} " 또는 " k_d "는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리율 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 " K_D "는 k_d 대 k_a 의 비 (즉, k_d/k_a)로부터 수득된 평형 해리 상수를 지칭하는 것으로 의도되고, 이는 몰 농도 (M)로 표현된다. 항체에 대한 K_D 값은 관련 기술분야에 널리 확립된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 항체의 K_D 를 결정하는 바람직한 방법은 표면 플라즈몬 공명을 사용하는 것, 바람직하게는 바이오센서 시스템 예컨대 비아코어® 표면 플라즈몬 공명 시스템 또는 유동 세포측정법 및 스캐차드 분석을 사용하는 것에 의한다.

[0077] 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 시험관내 또는 생체내 검정과 관련하여 용어 "EC50"은 최대 반응의 50%, 즉 최대 반응과 기준선 사이의 중간인 반응을 유도하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 농도를 지칭한다.

[0078] 항체, 또는 항체 예를 들어 항-CD73 항체에 의해 매개되는 바와 같은, 수용체, 예를 들어 CD73의 "내재화의 속도"는, 예를 들어 실시예에 제시된 바와 같이, 예를 들어 내재화의 $T_{1/2}$ 에 의해 나타내어질 수 있다. 항체의 중쇄 불변 영역을 변형된 중쇄 불변 영역, 예를 들어 IgG2 힌지 및 IgG2 CH1 도메인을 함유하는 것으로 변화시키는 것에 의해, 항-CD73 항체의 내재화의 속도는 적어도 10%, 30%, 50%, 75%, 2배, 3배, 5배 또는 그 초과만큼 증진 또는 증가될 수 있고, 이는 $T_{1/2}$ 의 적어도 10%, 30%, 50%, 75%, 2배, 3배, 5배 또는 그 초과만큼의 감소를 발생시킨다. 예를 들어, 10분의 $T_{1/2}$ 를 갖는 것 대신, 변형된 중쇄 불변 영역은 내재화의 속도를 증가시킬 수 있고, 이에 의해 $T_{1/2}$ 는 5분으로 감소될 수 있다 (즉, 내재화의 속도의 2배 증가 또는 $T_{1/2}$ 의 2-배 감소). " $T_{1/2}$ "는 항체를 세포에 첨가한 시간으로부터 측정된 바와 같은, 최대 내재화의 절반이 달성되는 시간으로서 정의된다. 내재화의 최대 수준은 항체 농도에 대해 플롯팅된 내재화를 나타내는 그래프의 플래토에서의 내재화의 수준일 수 있다. 변형된 중쇄 불변 영역은 항체의 내재화의 최대 수준을 적어도 10%, 30%, 50%, 75%, 2배, 3배, 5배 또는 그 초과만큼 증가시킬 수 있다. 상이한 항체, 예컨대 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 항체, 및 변형된 중쇄 불변 영역을 갖지 않는 동일한 항체의 내재화 효능을 비교하는 또 다른 방식은 주어진 항체 농도 (예를 들어, 100 nM)에서 또는 주어진 시간 (예를 들어, 2분, 5분, 10분 또는 30분)에서 그의 내재화 수준을 비교하는 것이다. 내재화의 수준을 비교하는 것은 또한, 내재화의 EC_{50} 수준을 비교함으로써 이루어질 수 있다. 하나의 항체의 내재화의 수준은 주어진 (참조) 항체, 예를 들어, 본원에 기재된 항체, 예를 들어, 11F11 또는 CD73.4-IgG2CS-IgG1 또는 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 내재화의 수준과 비교하여 정의될 수 있고, 이는 주어진 (참조) 항체를 사용하여 수득된 값의 백분율로서 표시될 수 있다. 내재화의 정도는 이들 방법 중 어느 하나에 의해 비교

된 바와 같이, 적어도 10%, 30%, 50%, 75%, 2배, 3배, 5배 또는 그 초과만큼 증진될 수 있다.

- [0079] 대상에 적용되는 바와 같은 본원에 사용된 용어 "자연 발생"은 대상이 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 자연에서 공급원으로부터 단리될 수 있고 실험실에서 사람에게 의해 의도적으로 변형되지 않은 유기체 (바이러스 포함)에 존재하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열은 자연 발생이다.
- [0080] "폴리펩티드"는쇄의 길이에 대한 상한치 없이, 적어도 2개의 연속적으로 연결된 아미노산 잔기를 포함하는쇄를 지칭한다. 단백질 내의 1개 이상의 아미노산 잔기는 변형 예컨대, 비제한적으로, 글리코실화, 인산화 또는 디설피드 결합을 함유할 수 있다. "단백질"은 1개 이상의 폴리펩티드를 포함할 수 있다.
- [0081] 본원에 사용된 용어 "핵산 분자"는 DNA 분자 및 RNA 분자를 포함하는 것으로 의도된다. 핵산 분자는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, cDNA일 수 있다. 특정 실시양태에서, DNA 분자는 자연 발생 DNA 분자를 포괄하지 않는다.
- [0082] 또한, 본원에 기재된 서열식별번호에 제시된 서열의 "보존적 서열 변형", 즉 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되거나 또는 아미노산 서열을 함유하는 항체의 항원에 대한 결합을 제거하지 않는 뉴클레오티드 및 아미노산 서열 변형이 제공된다. 이러한 보존적 서열 변형은 보존적 뉴클레오티드 및 아미노산 치환, 뿐만 아니라 뉴클레오티드 및 아미노산 부가 및 결실을 포함한다. 예를 들어, 변형은 관련 기술분야에 공지된 표준 기술, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 본원에 기재된 서열식별번호 내로 도입될 수 있다. 보존적 서열 변형은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 보존적 아미노산 치환을 포함한다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 관련 기술분야에서 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 항-CD73 항체에서 예측되는 비필수 아미노산 잔기는 바람직하게는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 대체된다. 항원 결합을 제거하지 않는 뉴클레오티드 및 아미노산 보존적 치환을 확인하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Brummell et al., Biochem. 32:1180-1187 (1993); Kobayashi et al. Protein Eng. 12(10):879-884 (1999); 및 Burks et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417 (1997)]) 참조).
- [0083] 대안적으로, 또 다른 실시양태에서, 돌연변이는 항-CD73 항체 코딩 서열의 모두 또는 일부를 따라서 무작위로, 예컨대 포화 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있고, 그에 따라 변형된 항-CD73 항체는 개선된 결합 활성에 대해 스크리닝될 수 있다.
- [0084] 핵산의 경우에, 용어 "실질적 상동성"은 2개의 핵산 또는 그의 지정된 서열이 최적으로 정렬되고 비교된 경우에, 적절한 뉴클레오티드 삽입 또는 결실에 의해 적어도 약 80%의 뉴클레오티드, 통상적으로 적어도 약 90% 내지 95%, 및 보다 바람직하게 적어도 약 98% 내지 99.5%의 뉴클레오티드에서 동일한 것을 나타낸다. 대안적으로, 실질적인 상동성은 절편이 선택적 혼성화 조건 하에 상보적 가닥과 혼성화되는 경우에 존재한다.
- [0085] 폴리펩티드의 경우에, 용어 "실질적 상동성"은 2개의 폴리펩티드 또는 그의 지정된 서열이, 최적으로 정렬되고 비교된 경우에, 적절한 아미노산 삽입 또는 결실에 의해 적어도 약 80%의 아미노산, 통상적으로 적어도 약 90% 내지 95%, 및 보다 바람직하게는 적어도 약 98% 내지 99.5%의 아미노산에서 동일한 것을 나타낸다.
- [0086] 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 서열이 최적으로 정렬된 경우에 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이며 (즉, % 상동성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # x 100), 최적 정렬은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여 결정된다. 2개의 서열 사이의 서열 비교 및 퍼센트 동일성의 결정은 하기 비제한적 예에 기재된 바와 같이 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0087] 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70, 또는 80의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지 (<http://www.gcg.com>에서 이용가능) 내의 GAP 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다. PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하는 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 혼입된 문헌 [E. Meyers and W. Miller (CABIOS, 4:11-17 (1989))]의 알고리즘을 사용하여 2개의 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성이 또한 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 블로섬 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4, 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6을 사용하는 GCG 소프트웨어

패키지 (<http://www.gcg.com>에서 이용가능) 내의 GAP 프로그램 내로 혼입된 문헌 [Needleman and Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970))] 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

- [0088] 추가로 본원에 기재된 핵산 및 단백질 서열은, 예를 들어 관련 서열을 확인하기 위해 공중 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌 [Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. NBLAST 프로그램, 스코어 = 100, 워드길이 = 12로 BLAST 뉴클레오타이드 검색을 수행하여 본원에 기재된 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 획득할 수 있다. XBLAST 프로그램, 스코어 = 50, 워드길이 = 3으로 BLAST 단백질 검색을 수행하여 본원에 기재된 단백질 분자와 상동성인 아미노산 서열을 획득할 수 있다. 비교 목적으로 갭이 있는 정렬을 획득하기 위해, 갭드 BLAST를 문헌 [Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402]에 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. BLAST 및 갭드 BLAST 프로그램을 사용하는 경우에, 각각의 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다. www.ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다.
- [0089] 핵산은 전세포 중, 세포 용해물 중에서, 또는 부분적으로 정제되거나 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 다른 세포 성분 또는 다른 오염물, 예를 들어 다른 세포 핵산 (예를 들어, 염색체의 다른 부분) 또는 단백질로부터, 알칼리/SDS 처리, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 것을 포함한 표준 기술에 의해 정제되었을 때 "단리되거나" 또는 "실질적으로 순수해진다". 문헌 [F. Ausubel, et al., ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)]을 참조한다.
- [0090] 핵산, 예를 들어 cDNA는 유전자 서열을 제공하는 표준 기술에 따라 돌연변이될 수 있다. 코딩 서열의 경우에, 이들 돌연변이는 목적하는 바와 같이 아미노산 서열에 영향을 미칠 수 있다. 특히, 천연 V, D, J, 불변, 스위치 및 본원에 기재된 다른 이러한 서열과 실질적으로 상동이거나 또는 그로부터 유래된 DNA 서열이 고려된다.
- [0091] 본원에 사용된 용어 "벡터"는 그것이 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 한 유형의 벡터는 추가의 DNA 절편이 라이게이션될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭하는 "플라스미드"이다. 또 다른 유형의 벡터는 추가의 DNA 절편이 바이러스 게놈 내로 라이게이션될 수 있는 바이러스 벡터이다. 특정 벡터는 그것이 도입되는 숙주 세포에서 자율 복제될 수 있다 (예를 들어, 박테리아 복제 기점을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터 (예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포 내로의 도입 시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 또한, 특정 벡터는 작동가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "제조합 발현 벡터" (또는 간단하게 "발현 벡터")로 지칭된다. 일반적으로, 제조합 DNA 기술에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 이는 플라스미드가 가장 통상적으로 사용되는 벡터의 형태이기 때문이다. 그러나, 등가의 기능을 수행하는 다른 형태의 발현 벡터, 예컨대 바이러스 벡터 (예를 들어, 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스)가 또한 포함된다.
- [0092] 본원에 사용된 용어 "제조합 숙주 세포" (또는 간단히 "숙주 세포")는 세포에 자연적으로 존재하지 않는 핵산을 포함하는 세포를 지칭하는 것으로 의도되고, 이는 제조합 발현 벡터가 도입된 세포일 수 있다. 이러한 용어는 특정한 대상 세포 뿐만 아니라 이러한 세포의 자손까지 지칭하는 것으로 의도된다는 것을 이해하여야 한다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후속 세대에서 특정 변형이 발생할 수 있기 때문에, 이러한 자손은 실제로는 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 여전히 본원에 사용된 용어 "숙주 세포"의 범주 내에 포함된다.
- [0093] 본원에 사용된 용어 "항원"은 임의의 자연 또는 합성 면역원성 물질, 예컨대 단백질, 펩티드 또는 합텐을 지칭한다. 항원은 CD73 또는 그의 단편일 수 있다.
- [0094] "면역 반응"은 외래 작용제에 대한 척추동물 내에서의 생물학적 반응을 지칭하며, 반응은 이들 작용제 및 그에 의해 유발되는 질환에 대해 유기체를 보호한다. 면역 반응은 침입 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 또는 다른 비정상 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에는 정상 인간 세포 또는 조직의 선택적 표적화, 그에 대한 결함, 그에 대한 손상, 그의 파괴, 및/또는 그의 척추동물 신체로부터의 제거를 발생시키는, 면역계 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 킬러 (NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 또는 호중구) 및 이들 세포 중 임의의 것 또는 간에 의해 생산된 가용성 거대분자 (항체, 시토카인 및 보체 포함)의 작용에 의해 매개된다. 면역 반응 또는 응답은 예를 들어 T 세포, 예를 들어 이펙터 T 세포 또는 Th 세포, 예컨대 CD4+ 또는 CD8+ T 세포의 활성화 또는 억제, 또는 Treg 세포의 억제를 포함한다.

- [0095] "면역조정제" 또는 "면역조절제"는 면역 반응의 조정, 조절 또는 변형에 수반될 수 있는 작용제, 예를 들어 신호전달 경로의 성분을 지칭한다. 면역 반응의 "조정", "조절" 또는 "변형"은 면역계 세포에서의 또는 이러한 세포 (예를 들어, 이펙터 T 세포)의 활성화에서의 임의의 변경을 지칭한다. 이러한 조정은 다양한 세포 유형의 개수에서의 증가 또는 감소, 이들 세포의 활성화에서의 증가 또는 감소, 또는 면역계 내에서 발생할 수 있는 임의의 다른 변화에 의해 나타날 수 있는 면역계의 자극 또는 억제제를 포함한다. 억제 및 자극 면역조정제 둘 다가 확인된 바 있고, 이들 중 일부는 중앙 미세환경에서 증진된 기능을 가질 수 있다. 면역조정제는 T 세포의 표면에 위치할 수 있다. "면역조정 표적" 또는 "면역조절 표적"은 물질, 작용제, 모이어티, 화합물 또는 분자에 의한 결합에 대해 표적화되고, 그의 활성이 결합에 의해 변경되는 면역조정제이다. 면역조정 표적은 예를 들어, 세포 표면 상의 수용체 ("면역조정 수용체") 및 수용체 리간드 ("면역조정 리간드")를 포함한다.
- [0096] 면역 반응 또는 면역계를 자극하는 증가된 능력은 T 세포 공동자극 수용체의 증진된 효능제 활성화 및/또는 억제 수용체의 증진된 길항제 활성화로부터 비롯될 수 있다. 면역 반응 또는 면역계를 자극하는 증가된 능력은 면역 반응을 측정하는 검정, 예를 들어 시토카인 또는 케모카인 방출, 세포용해 활성화 (표적 세포 상에서 직접적으로 또는 CD107a 또는 그랜자임을 검출하는 것을 통해 간접적으로 결정됨) 및 증식에서의 변화를 측정하는 검정에서 EC50의 배수 증가 또는 활성의 최대 수준에 의해 반영될 수 있다. 면역 반응 또는 면역계 활성을 자극하는 능력은 적어도 10%, 30%, 50%, 75%, 2배, 3배, 5배 또는 그 초과만큼 증진될 수 있다.
- [0097] "면역요법"은 면역 반응을 유도, 증진, 억제, 또는 달리 변형하는 것을 포함하는 방법에 의해 질환을 앓거나, 질환에 걸릴 위험이 있거나, 또는 그의 재발을 겪고 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다.
- [0098] "면역자극 요법" 또는 "면역자극성 요법"은, 예를 들어 암을 치료하기 위해, 대상체에서 면역 반응의 증가 (유도 또는 증진)를 발생시키는 요법을 지칭한다.
- [0099] "내인성 면역 반응을 강화시키는" 것은 대상체에서 기존의 면역 반응의 유효성 또는 효력을 증가시키는 것을 의미한다. 유효성 및 효능에서의 이러한 증가는 예를 들어, 내인성 숙주 면역 반응을 억제하는 메커니즘을 극복함으로써 또는 내인성 숙주 면역 반응을 증진시키는 메커니즘을 자극함으로써 달성될 수 있다.
- [0100] "T 이펙터" (T_{eff}) 세포는 세포용해 활성을 갖는 T 세포 (예를 들어, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포) 뿐만 아니라 시토카인을 분비하여 다른 면역 세포를 활성화시키고 지시하는 T 헬퍼 (Th) 세포를 지칭하지만, 조절 T 세포 (Treg 세포)는 포함하지 않는다.
- [0101] 본원에 사용된 용어 "연결된"은 2개 이상의 분자의 회합을 지칭한다. 연결은 공유 또는 비-공유일 수 있다. 연결은 또한 유전자적일 수 있다 (즉, 재조합적으로 융합됨). 이러한 연결은 관련 기술분야에 인지된 광범위한 기술, 예컨대 화학적 접합 및 재조합 단백질 생산을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0102] 본원에 사용된 "투여"는 치료제를 포함하는 조성물을, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 본원에 기재된 항체의 바람직한 투여 경로는 정맥내, 복강내, 근육내, 피하, 척추 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의하는, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 비제한적으로, 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어, 비강내로, 경구로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다. 또한, 투여는 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 "T 세포-매개 반응"은 이펙터 T 세포 (예를 들어, CD8⁺ 세포) 및 헬퍼 T 세포 (예를 들어, CD4⁺ 세포)를 포함하는 T 세포에 의해 매개되는 반응을 지칭한다. T 세포 매개 반응은, 예를 들어, T 세포 세포독성 및 증식을 포함한다.
- [0104] 본원에 사용된 용어 "세포독성 T 림프구 (CTL) 반응"은 세포독성 T 세포에 의해 유도되는 면역 반응을 지칭한다. CTL 반응은 주로 CD8⁺ T 세포에 의해 매개된다.
- [0105] 본원에 사용된 용어 "억제하다" 또는 "차단하다" (예를 들어, CD73 결합 또는 활성의 억제/차단을 지칭함)는 상호교환가능하게 사용되고, 부분 및 완전 억제/차단 둘 다를 포괄한다.

- [0106] 본원에 사용된 "암"은 신체 내 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 질환의 광범위한 군을 지칭한다. 비조절된 세포 분열은 이웃 조직을 침습하는 악성 종양 또는 세포의 형성을 발생시킬 수 있고 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이될 수 있다.
- [0107] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전, 완화, 호전, 억제 또는 지연 또는 예방할 목적으로 대상체에 대하여 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 대상체에게 활성제를 투여하는 것을 지칭한다. 예방은 질환을 갖지 않는 대상체에게 질환이 발생하는 것을 방지하거나 또는 발생한 경우에 그의 효과를 최소화하기 위해 투여하는 것을 지칭한다.
- [0108] "혈액 악성종양"은 림프종, 백혈병, 골수종 또는 림프성 악성종양, 뿐만 아니라 비장 및 림프절의 암을 포함한다. 예시적인 림프종은 B 세포 림프종 및 T 세포 림프종 둘 다를 포함한다. B-세포 림프종은 호지킨 림프종 및 대부분의 비-호지킨 림프종 둘 다를 포함한다. B 세포 림프종의 비제한적 예는 미만성 대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 점막-연관 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종 (만성 림프구성 백혈병과 중첩됨), 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 중격동 대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 림프종성 육아종증을 포함한다. T 세포 림프종의 비제한적 예는 결절의 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 및 혈관면역모세포성 T 세포 림프종을 포함한다. 혈액 악성종양은 또한 백혈병, 예컨대 속발성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 및 급성 림프모구성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 혈액 악성종양은 추가로 골수종, 예컨대 다발성 골수종 및 무증상 다발성 골수종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 혈액 및/또는 B 세포- 또는 T-세포-연관 암은 용어 혈액 악성종양에 포괄된다.
- [0109] 용어 "유효 용량" 또는 "유효 투여량"은 목적하는 효과를 달성하거나 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 양으로 정의된다. 약물 또는 치료제의 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 사용되는 경우에, 질환 증상의 중증도에서의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간에서의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다. 고�형 종양과 관련하여, 유효량은 종양 축소를 유발하고/거나 종양의 성장 속도를 감소시키거나 (예컨대 종양 성장을 억제하거나) 또는 다른 원치않는 세포 증식을 방지 또는 지연시키는데 충분한 양을 포함한다. 특정 실시양태에서, 유효량은 종양 발생을 지연시키는데 충분한 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 종양 재발을 방지하거나 지연시키는데 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 암 세포의 수를 감소시킬 수 있고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시킬 수 있고/거나; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 어느 정도 억제하고, 지연시키고, 늦출 수 있고, 이를 정지시킬 수 있고/거나; (iv) 종양 전이를 억제하고, 즉 어느 정도 늦출 수 있고, 이를 정지시킬 수 있고/거나; (v) 종양 성장을 억제할 수 있고/거나; (vi) 종양 발생 및/또는 재발을 방지하거나 지연시킬 수 있고/거나; (vii) 암과 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 한 예에서, "유효량"은 암의 유의한 감소 또는 암, 예컨대 진행성 고�형 종양의 진행의 감속을 발생시키는 것으로 임상 증명된, 조합되었을 때의 항-CD73 항체의 양 및 면역-종양학 작용제, 예를 들어, 항-PD-1 항체의 양이다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "고정 용량", "균일 용량" 및 "균일-고정 용량"은 상호교환가능하게 사용되고, 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)에 관계없이 환자에게 투여되는 용량을 지칭한다. 따라서 고정 또는 균일 용량은 mg/kg 용량으로 제공되지 않고, 오히려 작용제 (예를 들어, 항-CD73 항체 및/또는 면역-종양학 작용제)의 절대량으로서 제공된다.
- [0111] 본원에 사용된 "체표면적 (BSA)-기반 용량"은 개별 환자의 체표면적 (BSA)에 대해 조정된 (예를 들어, 항-CD73 항체 및/또는 항-PD-1 항체)의 용량을 지칭한다. BSA-기반 용량은 mg/kg 체중으로서 제공될 수 있다. 직접적인 측정 없이 BSA에 도달하기 위한 다양한 계산이 공개되어 있고, 뒤 부아(Du Bois) 식이 가장 광범위하게 사용된다 (문헌 [Du Bois D, Du Bois EF (Jun 1916) Archives of Internal Medicine 17 (6): 863-71; 및 Verbræcken, J. et al. (Apr 2006). Metabolism - Clinical and Experimental 55 (4): 515-24] 참조). 다른 예시적인 BSA 식은 모스텔러(Mosteller) 식 (Mosteller RD. N Engl J Med., 1987; 317:1098), 헤이콧(Haycock) 식 (Haycock GB, et al., J Pediatr 1978, 93:62-66), 게한(Gehan) 및 조지(George) 식 (Gehan EA, George SL, Cancer Chemother Rep 1970, 54:225-235), 보이드(Boyd) 식 (Current, JD (1998), The Internet Journal of Anesthesiology 2 (2); and Boyd, Edith (1935), University of Minnesota. The Institute of Child Welfare, Monograph Series, No. x. London: Oxford University Press), 후지모토(Fujimoto) 식 (Fujimoto S, et al., Nippon Eiseigaku Zasshi 1968;5:443-50), 타카히라(Takahira) 식 (Fujimoto S, et al., Nippon

Eiseigaku Zasshi 1968;5:443-50), 및 슬리히(Schlich) 식 (Schlich E, et al., Ernaehrungs Umschau 2010;57:178-183)을 포함한다.

- [0112] 본원에 사용된 "면역-종양학 작용제"는 인간 대상체에서 면역 반응을 자극하거나, 증진시키거나, 또는 상향조절하는 작용제를 지칭하고, 예를 들어, 면역 세포, 예를 들어, T 세포 상의 억제 수용체의 길항제, 및 면역 세포, 예를 들어, T 세포 상의 자극 수용체의 효능제를 포함한다. 예시적인 면역-종양학 작용제가 추가로 본원, 예를 들어, 표제 "조합 요법" 섹션 하에 기재되어 있다.
- [0113] 약물의 "예방 유효량" 또는 "예방 유효 투여량"은 질환이 발생할 위험 또는 질환이 재발할 위험이 있는 대상체에게 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 투여되는 경우에, 질환의 발생 또는 재발을 억제하는 약물의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하거나 질환의 발생 또는 재발을 억제하는 치료제 또는 예방제의 능력은 숙련된 진료의에게 공지된 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하게 하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 치료제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.
- [0114] 예로서, 항암제는 대상체에서 암 진행을 늦추거나 암 퇴행을 촉진하는 약물이다. 바람직한 실시양태에서, 약물의 치료 유효량은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는" 것은 유효량의 약물을 단독으로 또는 항신생물제와 조합하여 투여하여 환자에서 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 1종의 질환 증상의 중증도 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간 증가, 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지, 또는 달리 질환 증상의 호전을 발생시키는 것을 의미한다. 약리학적 유효성은 환자에게서 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물의 투여로부터 발생하는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성의 허용되는 낮은 수준, 또는 다른 유해 생리학적 효과 (유해 효과)를 지칭한다.
- [0115] 종양의 치료에 대한 예로서, 치료 유효량 또는 투여량의 약물은 바람직하게는 세포 성장 또는 종양 성장을 미치료 대상체에 비해 적어도 약 20%, 보다 바람직하게는 적어도 약 40%, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 60%, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 80% 억제한다. 가장 바람직한 실시양태에서, 치료 유효량 또는 투여량의 약물은 세포 성장 또는 종양 성장을 완전히 억제하고 즉, 바람직하게는 세포 성장 또는 종양 성장을 100% 억제한다. 종양 성장을 억제하는 화합물의 능력은 하기 기재된 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이러한 특성은 세포 성장을 억제하는 화합물의 능력을 검사함으로써 평가될 수 있고, 이러한 억제는 숙련된 진료의에게 공지된 검정에 의해 시험관내에서 측정될 수 있다. 본원에 기재된 다른 바람직한 실시양태에서, 종양 퇴행은 적어도 약 20일, 보다 바람직하게는 적어도 약 40일, 또는 보다 더 바람직하게는 적어도 약 60일의 기간 동안 관찰될 수 있고 계속될 수 있다.
- [0116] 용어 "환자" 및 "대상체"는 예방적 또는 치유적 치료를 제공받는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 암, 예컨대 진행성 고형 종양을 갖는 대상체 또는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 용어 "비-인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다.
- [0117] 본원에 기재된 다양한 측면이 하기 서브섹션에서 추가로 상세하게 기재된다.
- [0118] I. 항-CD73 항체
- [0119] 특정한 기능적 특색 또는 특성을 특징으로 하는 항체, 예를 들어 완전 인간 항체가 본원에 기재되며, 이는 예를 들어 면역-종양학 작용제와 조합된 경우에 암의 치료에서 유용하다. 예를 들어, 항체는 인간 CD73에 특이적으로 결합한다. 추가적으로, 항체는 1종 이상의 비-인간 영장류로부터의 CD73, 예컨대 시노물구스 CD73과 교차반응할 수 있다.
- [0120] 가용성 및/또는 막 결합된 인간 CD73에 특이적으로 결합하는 것에 더하여, 본원에 기재된 항체는 하기 기능적 특성 중 1종 이상을 나타낸다:
- [0121] (a) 아데노신 생산의 감소를 발생시키는, CD73 효소적 활성 (가용성 또는 막 결합된 것)의 억제;
- [0122] (b) 시노 CD73에의 결합;
- [0123] (c) 세포, 예를 들어, 종양 세포 내로의 항체 매개된 CD73 내재화; 및
- [0124] (d) 인간 CD73의 아미노산 65-83 및 157-172를 포함하는 입체형태적 에피토프에의 결합.
- [0125] 바람직하게는, 항-CD73 항체는 인간 CD73 (이량체 및 일부 실시양태에서 단량체; 이소형 1 또는 2)에 높은 친화도로, 예를 들어, 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-11} M 이하, 10^{-12} M 이하, 10^{-12} M 내지

10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-7} M, 10^{-10} M 내지 10^{-7} M, 10^{-9} M 내지 10^{-7} M, 또는 10^{-10} M 내지 10^{-8} M의 K_D 로 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 비아코어® SPR 분석에 의해 결정된 바와 같이, 가용성 인간 CD73에 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M (1 nM) 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-12} M 내지 10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-7} M, 10^{-10} M 내지 10^{-7} M, 10^{-9} M 내지 10^{-7} M, 10^{-8} M 내지 10^{-7} M 또는 10^{-10} M 내지 10^{-8} M의 K_D 로 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 결정된 바와 같이, 결합된 (예를 들어, 세포 막 결합된, 예를 들어, Calu6 세포) 인간 CD73에 1 nM 미만의 EC50으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 인간 B 세포 또는 인간 Calu-6 세포에 대해, 예를 들어 유동 세포측정법 및 스캐차드 플롯에 의해 결정된 바와 같이, 결합된 인간 CD73, 예를 들어, 세포 막 결합된 인간 CD73에 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M (1 nM) 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-12} M 내지 10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-8} M, 10^{-10} M 내지 10^{-8} M, 10^{-9} M 내지 10^{-8} M, 10^{-11} M 내지 10^{-9} M, 10^{-10} M 내지 10^{-8} M, 또는 10^{-10} M 내지 10^{-9} M의 K_D 로 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 가용성 인간 CD73에 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M (1 nM) 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-12} M 내지 10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-7} M, 10^{-10} M 내지 10^{-7} M, 10^{-9} M 내지 10^{-7} M, 10^{-10} M 내지 10^{-8} M, 또는 10^{-8} M 내지 10^{-7} M의 K_D 로 결합하고, 및 결합된 인간 CD73, 예를 들어, 세포 막 결합된 인간 CD73에 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M (1 nM) 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-12} M 내지 10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-8} M, 10^{-10} M 내지 10^{-8} M, 10^{-9} M 내지 10^{-8} M, 10^{-11} M 내지 10^{-9} M, 또는 10^{-10} M 내지 10^{-9} M의 K_D 또는 EC50으로 결합한다.

[0126] 항-CD73 Ab, 예컨대 본원에 기재된 Ab는, 스캐차드에 의해 결정된 바와 같이, 인간 B 세포에 0.1 nM 이하의 K_D 로, 인간 Calu-6 세포에 1 nM 이하의 K_D 로 및/또는 시노 CD73-CHO 세포에 1 nM 이하의 K_D 로 결합할 수 있다.

[0127] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 시노 CD73에 높은 친화도로 결합하고, 예를 들어, 이는, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 결정된 바와 같이, 시노 CD73을 발현하는 CHO 세포에 0.1 nM 내지 10 nM의 EC50으로, 예컨대 1nM 미만의 EC50으로 결합한다.

[0128] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 또한 시노물구스 CD73에 결합하고, 예를 들어 막 결합된 시노물구스 CD73에, 예를 들어 시노 CD73을 발현하는 CHO 세포에, 예를 들어 실시예에서 측정된 바와 같이, 100 nM 이하, 10 nM 이하, 1 nM 이하, 100 nM 내지 0.01 nM, 100 nM 내지 0.1 nM, 100 nM 내지 1 nM, 또는 10 nM 내지 0.1 nM의 EC50으로 결합한다.

[0129] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 SEC에 의해 결정된 바와 같이, 적어도 90%, 95%, 98%, 또는 99% 단량체이다. 항-CD73 항체는 또한 본원에 기재된 항체의 것과 유사한, 또는 그의 범위 내의 생물물리학적 특징을 가질 수 있다.

[0130] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 CD73 비드 결합된 검정에서 결정된 바와 같이, 또는 세포, 예를 들어, Calu6, SKMEL24 또는 H292 세포에서 결정된 바와 같이, 또는 생체내 검정, 예를 들어, 이중이식 종양 모델에서 결정된 바와 같이, 예를 들어 실시예에 추가로 기재된 바와 같이, 인간 및/또는 시노 CD73의 효소적 활성을 억제한다. 항-CD73 항체는 본원에 기재된 항체의 것과 적어도 유사한, 또는 그의 범위 내의 억제 활성을 가질 수 있다. 예를 들어, 항-CD73 항체는 인간 CD73 (예를 들어, 고체에 결합된 CD73) 효소적 활성 (아데노신 생산)을 10 nM 미만 또는 5 nM 미만, 또는 1 내지 10 nM 또는 5 내지 10 nM의 범위의 EC50으로 억제할 수 있다. 항-CD73 항체는 세포, 예를 들어, Calu6 세포에 대한 인간 CD73의 활성을 10 nM 미만, 또는 1 nM 미만, 또는 0.1 내지 10 nM, 0.1 내지 1 nM 또는 0.1 내지 0.5 nM 범위의 EC50으로 억제할 수 있다.

[0131] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 고 함량 내재화 검정에서 결정된 바와 같이, 또는 실시예에 추가로 기재된 바와 같은 FACS 또는 유동 세포측정법에 의해 결정된 바와 같이, 그것이 결합하는 세포에 의해 내재화된다 (및 CD73 내재화를 매개한다). 항-CD73 항체는 실시예에 기재된 항체의 것과 적어도 유사한, 또는 그의 범위 내의 내재화 특징 (EC50, $T_{1/2}$ 및 Ymax), 및 플루토포까지의 시간을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 고 함량 내재화 검정 (실시예 6A에 기재됨)에서 결정된 바와 같이, 1종 이상의 세포주, 예를 들어 실시예에 제시된 것에서, 1시간 미만, 예컨대 30분 미만, 15분 미만, 12분 미만, 10분 미만, 7분

미만 또는 심지어 5분 미만인 내재화의 $T_{1/2}$ 를 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 예를 들어, 예를 들어 실시예 6A에 기재된 바와 같은 고 함량 내재화 검정을 사용하거나 또는 예를 들어 실시예 6B에 기재된 바와 같은 유동 세포측정법을 사용하여 결정된 바와 같이, 10시간 이하, 6시간 이하, 5시간 이하, 4시간 이하, 3시간 이하, 2시간 이하, 1시간 이하, 예를 들어, 10분 내지 10시간, 10분 내지 6시간, 1시간 내지 10시간 또는 1시간 내지 6시간의 범위 내에 최대 항-CD73 항체 매개된 내재화에 도달한다. CD73의 항-CD73 항체 매개된 내재화의 최대 수준은 세포 유형에 따라 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 그 초과일 수 있다. 예를 들어, 실시예에 기재된 고 함량 내재화 검정에서 측정된 바와 같이, Calu6 세포에서 CD73의 항-CD73 항체 매개된 내재화의 EC_{50} 은 10 nM 미만, 예를 들어, 0.1 내지 10 nM 또는 1 내지 10 nM 또는 1 내지 5 nM일 수 있고, Y_{max} 는 적어도 90% 또는 적어도 95%일 수 있다.

- [0132] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 세포 내로의 내재화 후 엔도솜 마커와 함께 공동-국재화된다. 예를 들어, 항-CD73 항체, 예를 들어, 11F11은 엔도솜 마커 EEA1, Rab7 및/또는 Lamp-1과 함께 Calu-6 세포 내에, 세포를 항-CD73 항체와 접촉시킨지 15분, 30분, 60분 및/또는 120분 내에 공동-국재화된다.
- [0133] 항-CD73 항체, 예를 들어, IgG2 힌지, IgG2 CH1 도메인, 또는 IgG2 힌지 및 IgG2 CH1 도메인을 갖는 항체는, 예를 들어, 실시예 6A에 기재된 바와 같은 고 함량 내재화 검정에서 측정된 바와 같이, 하기 CD73 내재화 특징을 매개할 수 있다:
- [0134] - 10 nM 이하, 5 nM 이하, 1nM 이하, 또는 0.1 내지 10 nM 또는 0.1 내지 1 nM의 EC_{50} ; Calu6 세포에서의 적어도 90%, 95% 또는 98%의 Y_{max} (내재화의 최대 백분율) 및 Calu6 세포에서의 30분 미만 또는 10분 미만의 $T_{1/2}$;
- [0135] - 인간 세포, 예를 들어, Calu6 세포, HCC44 세포, H2030 세포, H2228 세포, HCC15 세포, SKLU1 세포, SKMES1 세포 또는 SW900 세포의 30분 미만 또는 10분 미만의 $T_{1/2}$.
- [0136] 항-CD73 항체, 예를 들어, IgG2 힌지, IgG2 CH1 도메인, 또는 IgG2 힌지 및 IgG2 CH1 도메인을 갖는 항체는, 예를 들어, 실시예 6B에 기재된 바와 같은 유동 세포측정법에 의해 측정된 바와 같이, 하기 CD73 내재화 특징을 매개할 수 있다:
- [0137] - Calu6 세포에서의 1시간 이하의 $T_{1/2}$ 및 적어도 70%의 Y_{max} ;
- [0138] - NCI-H292 세포에서의 30분 이하의 $T_{1/2}$ 및 적어도 70%의 Y_{max} ;
- [0139] - SNUC1 세포에서의 2시간 이하의 $T_{1/2}$ 및 적어도 30%의 Y_{max} ; 및/또는
- [0140] - NCI-H1437 세포에서의 30분 이하의 $T_{1/2}$ 및 적어도 60%의 Y_{max} .
- [0141] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 빈1 항체이고, 즉 이는 인간 CD73에의 결합에 대해 11F11과 경쟁하지만, 4C3과는 경쟁하지 않는다.
- [0142] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 실시예에 추가로 기재된 바와 같은 HDX-MS에 의해 결정된 바와 같이, 에피토프, 예를 들어 인간 CD73의 N-말단 부분 내의 입체형태적 에피토프, 예를 들어 인간 CD73의 아미노산 65-83 (서열식별번호: 96) 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 HDX-MS에 의해 결정된 바와 같이, 인간 CD73의 아미노산 157-172 (서열식별번호: 97)에 결합하거나, 또는 인간 CD73의 아미노산 157-172 (서열식별번호: 97) 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 대안적으로, 항-CD73 항체는, 예를 들어 HDX-MS에 의해 결정된 바와 같이, 에피토프, 예를 들어 인간 CD73의 N-말단 부분 내의 불연속 에피토프에 결합한다.
- [0143] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 HDX-MS에 의해 결정된 바와 같이, 인간 CD73의 아미노산 65 내지 83 및 아미노산 157-172에 결합하거나, 또는 인간 CD73 이소형 1 또는 2의 아미노산 65 내지 83 및 아미노산 157-172, 즉 아미노산 서열 FTKVQQIRRAEPNVLDDA (서열식별번호: 96) 및 LYLPHYKVLPGDEVVG (서열식별번호: 97) 내의 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 HDX-MS에 의해 결정된 바와 같이, 인간 CD73의 아미노산 65 내지 83 및 아미노산 157-172의 모두 또는 일부에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 글리코실화 및 비글리코실화 인간 CD73 둘 다에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 글리코실화 CD73에만 결합하고, 비글리코실화 CD73에는 결합하지 않는다.
- [0144] 항-CD73 항체는 CD73에의 결합에 대해, 본원에 기재된 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항-CD73 항체, 예를 들어

CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11과 경쟁할 수 있다 (또는 그의 결합을 억제할 수 있다). 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 인간 CD73에 대한 CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11, 4C3, 4D4, 10D2, 11A6, 24H2, 5F8, 6E11 및/또는 7A11의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%만큼 억제한다. 특정 실시양태에서, CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11은 인간 CD73에 대한 항-CD73 항체의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%만큼 억제한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 인간 CD73에 대한 CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%만큼 억제하고, CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11은 인간 CD73에 대한 항-CD73 항체의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%만큼 억제한다 (예를 들어, 양 방향으로 경쟁한다). 경쟁 실험은, 예를 들어 본원, 예를 들어 실시예에 추가로 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

- [0145] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 FcR 결합에 대한 필요성의 결여에 의해 결정된 바와 같이, 다가 가교를 필요로 하지 않으면서 CD73 효소적 활성을 억제하고/거나 세포에 내재화된다.
- [0146] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 표 3에 열거된 특색 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11가지를 갖는다.
- [0147] 표 3: 항-CD73 항체의 잠재적 특색
- [0148] (1) 예를 들어, 비아코어® SPR 분석에 의해 측정된 바와 같이, 인간 CD73, 예를 들어, 비드 결합된 인간 이량체 인간 CD73 이소형 1 및 2에, 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 K_D 로 결합함;
- [0149] (2) 막 결합된 인간 CD73에, 예를 들어, 1 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 1 nM)의 EC_{50} 으로 결합함;
- [0150] (3) 시노물구스 CD73에 결합함, 예를 들어, 막 결합된 시노물구스 CD73에, 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 EC_{50} 으로 결합함;
- [0151] (4) 인간 CD73 효소적 활성을, 예를 들어 10 nM 이하의 EC_{50} 으로 억제함;
- [0152] (5) 시노 CD73 효소적 활성을, 예를 들어 10 nM 이하의 EC_{50} 으로 억제함;
- [0153] (6) Calu6 세포에서 내인성 (세포성) 인간 CD73 효소적 활성을 10 nM 이하의 EC_{50} 으로 억제함;
- [0154] (7) 생체내 인간 CD73 효소적 활성을 억제함;
- [0155] (8) 예를 들어, 1시간, 30분 또는 10분 미만의 $T_{1/2}$ 및/또는 적어도 70%, 80% 또는 90%의 Y_{max} 로, 세포 내로 내재화, 예를 들어 항체 매개된 (또는 의존성) CD73 내재화;
- [0156] (9) 인간 CD73 상의 입체형태적 에피토프, 예를 들어 아미노산 잔기 FTKVQQIRRAEPNVLLLDA (서열식별번호: 96) 및/또는 LYLPHYKVLPGDEVVG (서열식별번호: 97)의 모두 또는 일부를 포함하는 아미노산 서열 (서열식별번호: 1) 내의 불연속 에피토프에 결합함;
- [0157] (10) 인간 CD73에의 결합에 대해 어느 하나의 방향 또는 양 방향으로 CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11과 경쟁함; 및
- [0158] (11) X선 결정학에 의해 결정된 바와 같이, CD73.4와 유사한 패턴으로 인간 CD73과 상호작용함.
- [0159] 특정 실시양태에서 항-CD73 항체는 가용성 CD73, 예를 들어, 가용성 인간 CD73 (예를 들어, 가용성 혈청 CD73)에 결합한다. 특정 실시양태에서 항-CD73 항체는 가용성 인간 CD73의 효소적 활성을 억제한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 막 결합된 및 가용성 CD73 단백질에 결합하고, 임의로 막 결합된 및 가용성 CD73 단백질의 효소적 활성을 억제한다. 가용성 인간 CD73에의 결합은, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 막 결합된 CD73에 대한 것과 동일한 KD 범위 내에서 이루어질 수 있다. 가용성 인간 CD73의 효소적 활성을 억제하는 것은, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 막 결합된 CD73에 대한 것과 동일한 활성 범위 내에서 이루어질 수 있다.

- [0160] 관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 방법론에 따라 결정된 바와 같은 이들 기능적 특성 (예를 들어, 생화학적, 면역화학적, 세포적, 생리학적 또는 다른 생물학적 활성 등) 중 1종 이상을 나타내는 항체 활성은, 항체의 부재 하에 (예를 들어, 또는 비관련 특이성의 대조군 항체가 존재하는 경우) 관찰되는 것에 비해 특정한 활성에 있어서의 통계상 유의한 차이와 관련된다는 것이 이해될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 항-CD73 항체는 측정된 파라미터 (예를 들어, 종양 부피, 종양 전이, 아데노신 수준, cAMP 수준)를 측정된 파라미터의 적어도 10%만큼, 보다 바람직하게 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%만큼, 및 특정의 바람직한 실시양태에서는 92%, 94%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 초과만큼 감소시킨다. 반대로, 본원에 개시된 항-CD73 항체는 측정된 파라미터를 적어도 10%, 예컨대 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% (즉 2배), 3배, 5배, 또는 10배만큼 증가시킨다.
- [0161] 예를 들어, ELISA, 웨스턴 블롯, 및 RIA를 포함한, 다양한 종의 CD73에 대한 항체의 결합 능력을 평가하기 위한 표준 검정이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 적합한 검정이 실시예에 상세하게 기재되어 있다. 항체의 결합 동역학 (예를 들어, 결합 친화도)는 또한, 관련 기술분야에 공지된 표준 검정, 예컨대 비아코어® SPR 분석에 의해 평가될 수 있다. CD73의 기능적 특성 (예를 들어, 아데노신 생산, 종양 성장 및 전이, T 세포 억제)에 대한 항체의 효과를 평가하기 위한 검정이 하기 및 실시예에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0162] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 천연 항체가 아니거나 또는 자연 발생 항체가 아니다. 예를 들어, 항-CD73 항체는 예컨대 더 많은, 더 적은 또는 상이한 유형의 번역 후 변형을 가짐으로써, 자연 발생 항체의 것과 상이한 번역 후 변형을 갖는다.
- [0163] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 예를 들어 T 세포 표면으로부터 CD73을 제거하고/거나 그의 효소적 활성을 억제함으로써, Teff (T 이펙터) 기능을 자극하고/거나 Treg 기능을 감소시킨다.
- [0164] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 적어도 IgG2 힌지, 및 임의로 또한 IgG2 CH1 도메인, 또는 힌지 및/또는 CH1 도메인의 단편 또는 유도체를 포함하고, 항체는 이소형 A를 채택하였다 (예를 들어, 문헌 [Allen et al. (2009) Biochemistry 48:3755] 참조). 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 적어도 IgG2 힌지, 및 임의로 또한 IgG2 CH1 도메인, 또는 힌지 및/또는 CH1 도메인의 단편 또는 유도체를 포함하고, 항체는 이소형 B를 채택하였다 (예를 들어, 문헌 [Allen et al. (2009) Biochemistry 48:3755] 참조). 특정 실시양태에서 조성물은 이소형 A를 갖는 항-CD73 항체 및 이소형 B를 갖는 항-CD73 항체의 혼합물을 포함한다.
- [0165] (i) 11F11에 의해 결합되는 것과 유사한 인간 CD73 상의 영역에는 결합하지만, 4C3에 의해 결합되는 것과 유사한 영역에는 결합하지 않는 가변 영역을 포함하고 (즉, 빈1 항체임); (ii) 이량체 인간 CD73 (예를 들어, 가용성 CD73)에 10 nM 이하의 Kd로 결합하고; (iii) 예를 들어 세포, 예를 들어 Calu6 세포에 대한 인간 CD73의 효소적 활성 (AMP의 아데노신으로의 전환)을 10 nM 미만의 EC₅₀으로 억제하고; (iv) 세포에서 항체 의존성 CD73 내재화를, 예를 들어 인간 세포, 예를 들어, Calu6 세포, H2228 세포, HCC15 세포, H2030 세포, SNUC1 세포에서 1시간 이하 (또는 30분 이하, 또는 10분 이하)의 T_{1/2}, 50% 이상 (또는 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상)의 Y_{max}로 매개하는 항-인간 CD73 항체가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG2 힌지 또는 IgG2 힌지 및 IgG2 CH1 도메인을 포함한다. (i) 11F11에 의해 결합되는 것과 유사한 인간 CD73 상의 영역에는 결합하지만, 4C3에 의해 결합되는 것과 유사한 영역에는 결합하지 않는 가변 영역을 포함하고 (즉, 빈1 항체임); (ii) SPR (비아코어)에 의해 결정된 바와 같이, 이량체 인간 CD73 (예를 들어, 가용성 CD73)에 10 nM 이하의 Kd로 결합하고; (iii) 예를 들어 세포, 예를 들어 Calu6 세포에 대한 인간 CD73의 효소적 활성 (AMP의 아데노신으로의 전환)을 10 nM 미만의 EC₅₀으로 억제하고; (iv) 실시예 6A에 기재된 고 함량 내재화 검정을 사용하여 결정된 바와 같이, 세포에서 항체 의존성 CD73 내재화를, 예를 들어 인간 Calu6, H2228, HCC15 또는 H2030 세포에서 30분 이하의 T_{1/2}, 80% 이상의 Y_{max}로 매개하는 항-인간 CD73 항체가 본원에 제공된다.
- [0166] 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 유의하게 독성이 아니다. 예를 들어, 항-CD73 항체는, 예를 들어 임상 시험에서 결정된 바와 같이, 인간의 기관, 예를 들어 간, 신장, 뇌, 폐 및 심장 중 하나 이상에 대해 유의하게 독성이 아니다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 바람직하지 않은 면역 반응, 예를 들어 자가면역 또는 염증을 유의하게 촉발하지 않는다.
- [0167] II. 예시적인 항-CD73 항체
- [0168] 항-CD73 항체의 가변 영역
- [0169] 본원에 기재된 특정한 항체는 항체 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6,

24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11, 7A11, CD73.3-1, -2 또는 -3, CD73.4-1 및 -2, CD73.4-2, CD73.5-1 및 -2, CD73.6-1 및 -2, CD73.7-1 및 -2, CD73.8-1 및 -2, CD73.9-1 및 -2, CD73.10-1 및 -2 및 CD73.11의 CDR 및/또는 가변 영역 서열을 갖는 항체, 예를 들어, 모노클로날 항체, 뿐만 아니라 그의 가변 영역 또는 CDR 서열과 적어도 80% 동일성 (예를 들어, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일성)을 갖는 항체이다. 표 4는 각각의 항체의 VH 및 VL 영역의 CDR의 서열식별번호, 뿐만 아니라 VH 및 VL 영역의 서열식별번호를 제시한다. 실시예에 추가로 기재된 바와 같이, 특정 중쇄는 1개 초과와 경쇄와 함께 존재할 수 있고, 대안적 경쇄의 서열식별번호가 또한 하기 표에 제공된다.

표 4:

	VH				VL			
	CDR1	CDR2	CDR3	VH	CDR1	CDR2	CDR3	VL
11F11-1	5	6	7	4	9	10	11	8
11F11-2	5	6	7	4	13	14	15	12
4C3-1	17	18	19	16	21	22	23	20
4C3-2	17	18	19	16	25	26	27	24
4C3-3	17	18	19	16	29	30	31	28
4D4-1	33	34	35	32	37	38	39	36
10D2-1	41	42	43	40	45	46	47	44
10D2-2	41	42	43	40	49	50	51	48
11A6-1	53	54	55	52	57	58	59	56
24H2-1	61	62	63	60	65	66	67	64
5F8-1	69	70	71	68	73	74	75	72
5F8-2	69	70	71	68	77	78	79	76
5F8-3	69	70	71	68	239	240	241	238
6E11-1	81	82	83	80	85	86	87	84
7A11-1	89	90	91	88	93	94	95	92
73.3	17	18	19	170	21	22	23	20
73.4-1	5	6	7	135	9	10	11	8
73.4-2	5	6	7	135	13	14	15	12
73.5-1	5	6	7	171	9	10	11	8
73.5-2	5	6	7	171	13	14	15	12
73.6-1	5	6	7	172	9	10	11	8
73.6-2	5	6	7	172	13	14	15	12
73.7-1	5	6	7	173	9	10	11	8
73.7-2	5	6	7	173	13	14	15	12
73.8-1	5	6	7	174	9	10	11	8
73.8-2	5	6	7	174	13	14	15	12
73.9-1	5	6	7	175	9	10	11	8
73.9-2	5	6	7	175	13	14	15	12
73.10-1	5	6	7	176	9	10	11	8
73.10-2	5	6	7	176	13	14	15	12
73.11	33	34	35	177	37	38	39	36

중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체, 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공되며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 4, 16, 32, 40, 52, 60, 68, 80, 88, 135, 및 170-177로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

또한, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체, 또는 그의 항원 결합 부분이 제공되며, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 8, 12, 20, 24, 28, 36, 44, 48, 56, 64, 72, 76, 84, 92 및 238로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

하기를 포함하는 단리된 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다:

(a) 각각 서열식별번호: 135 및 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

(b) 각각 서열식별번호: 135 및 12를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

(c) 각각 서열식별번호: 4 및 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

(d) 각각 서열식별번호: 4 및 12를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

(e) 각각 서열식별번호: 16 및 20을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

(f) 각각 서열식별번호: 16 및 24를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;

- [0181] (g) 각각 서열식별번호: 16 및 28을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0182] (h) 각각 서열식별번호: 32 및 36을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0183] (i) 각각 서열식별번호: 40 및 44를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0184] (j) 각각 서열식별번호: 40 및 48을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0185] (k) 각각 서열식별번호: 52 및 56을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0186] (l) 각각 서열식별번호: 60 및 64를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0187] (m) 각각 서열식별번호: 68 및 72를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0188] (n) 각각 서열식별번호: 68 및 76을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0189] (o) 각각 서열식별번호: 68 및 238을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0190] (p) 각각 서열식별번호: 80 및 84를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0191] (q) 각각 서열식별번호: 88 및 92를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0192] (r) 각각 서열식별번호: 170 및 20을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0193] (s) 각각 서열식별번호: 170 및 24를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0194] (t) 각각 서열식별번호: 170 및 28을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0195] (u) 각각 서열식별번호: 171 및 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0196] (v) 각각 서열식별번호: 171 및 12를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0197] (w) 각각 서열식별번호: 172 및 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0198] (x) 각각 서열식별번호: 172 및 12를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0199] (y) 각각 서열식별번호: 173 및 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0200] (z) 각각 서열식별번호: 173 및 12를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0201] (a2) 각각 서열식별번호: 174 및 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0202] (b2) 각각 서열식별번호: 174 및 12를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0203] (c2) 각각 서열식별번호: 175 및 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0204] (d2) 각각 서열식별번호: 175 및 12를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0205] (e2) 각각 서열식별번호: 176 및 8을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열;
- [0206] (f2) 각각 서열식별번호: 176 및 12를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열; 또는
- [0207] (g2) 각각 서열식별번호: 177 및 36을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열.
- [0208] 항-CD73 항체는 본원에 기재된 항-CD73 항체, 예를 들어, CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 11F11, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 5F8-3, 6E11 및 7A11의 중쇄 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.
- [0209] 이들 항체 각각이 CD73에 결합하고 항원-결합 특이성이 주로 CDR1, 2 및 3 영역에 의해 제공된다는 것을 고려하면, V_H CDR1, 2 및 3 서열 및 V_L CDR1, 2 및 3 서열은 "혼합 및 매칭"되어 (즉, 상이한 항체로부터의 CDR이 혼합 및 매칭될 수 있지만, 각각의 항체는 V_H CDR1, 2 및 3 및 V_L CDR1, 2 및 3을 함유하여야 함) 본원에 기재된 다른 항-CD73 결합 분자를 생성할 수 있다. 이러한 "혼합 및 매칭"된 항체의 CD73 결합은 상기 및 실시예에 기재된 결합 검정 (예를 들어, ELISA)을 사용하여 시험될 수 있다. 바람직하게는, V_H CDR 서열이 혼합 및 매칭되는 경우에, 특정한 V_H 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체된다. 마찬가지로, V_L CDR 서열이 혼합 및 매칭되는 경우에, 특정한 V_L 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서

열은 바람직하게는, 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체된다. 신규 V_H 및 V_L 서열은 1개 이상의 V_H 및/또는 V_L CDR 영역 서열을 본원에 개시된 모노클로날 항체 CD73.4-1, CD73.4-2, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11에 대한 CDR 서열로부터의 구조적으로 유사한 서열로 치환함으로써 생성될 수 있다는 것이 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다. 본원에 개시된 특이적 항체와 등가이거나 그보다 뛰어난 결합 친화도, 생물활성 및/또는 다른 특성을 갖는 "혼합 및 매칭"된 항체가 본 발명의 방법에 사용하기 위해 선택될 수 있다.

- [0210] 하기를 포함하는 단리된 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공되며,
- [0211] (a) 서열식별번호: 5, 17, 33, 41, 53, 61, 69, 81, 및 89로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0212] (b) 서열식별번호: 6, 18, 34, 42, 54, 62, 70, 82, 및 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0213] (c) 서열식별번호: , 7, 19, 35, 43, 55, 63, 71, 83, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0214] (d) 서열식별번호: 9, 13, 21, 25, 29, 37, 45, 49, 57, 65, 73, 77, 85, 및 93으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0215] (e) 서열식별번호: 10, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 50, 58, 66, 74, 78, 86, 및 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0216] (f) 서열식별번호: 11, 15, 23, 27, 31, 39, 47, 51, 59, 67, 75, 79, 87, 및 95로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;
- [0217] 여기서 항체는 인간 CD73에 특이적으로 결합한다.
- [0218] 특정 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 서열식별번호: 5-7; 17-19; 33-35; 41-43; 53-55; 61-63; 69-71; 81-83; 또는 89-91을 포함하고;
- [0219] 여기서 항체는 인간 CD73에 특이적으로 결합한다.
- [0220] 특정 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 하기를 포함하고,
- [0221] (a) 서열식별번호: 9-11; 13-15; 21-23; 25-27; 29-31; 37-39; 45-47; 49-51; 57-59; 65-67; 73-75; 77-79; 85-87; 또는 93-95;
- [0222] 여기서 항체는 인간 CD73에 특이적으로 결합한다.
- [0223] 특정 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서:
- [0224] (a) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 5-7을 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 9-11을 갖거나;
- [0225] (b) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 5-7을 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 13-15를 갖거나;
- [0226] (c) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 17-19를 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 21-23을 갖거나;
- [0227] (d) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 17-19를 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 25-27을 갖거나;
- [0228] (e) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 17-19를 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 29-31을 갖거나;
- [0229] (f) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 33-35를 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 37-39를 갖거나;

- [0230] (g) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41-43을 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45-47을 갖거나;
- [0231] (h) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41-43을 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 49-51을 갖거나;
- [0232] (i) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 53-55를 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 57-59를 갖거나;
- [0233] (j) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 61-63을 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 65-67을 갖거나;
- [0234] (k) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 69-71을 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 73-75를 갖거나;
- [0235] (l) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 69-71을 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 77-79를 갖거나;
- [0236] (m) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 81-83을 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 85-87을 갖거나; 또는
- [0237] (n) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 89-91을 갖고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 93-95를 갖고;
- [0238] 여기서 항체는 인간 CD73에 특이적으로 결합하고, 임의로 표 3에 열거된 특징 중 1종 이상, 예를 들어 AMP의 탈인산화를 억제하는 능력 및 수용체 의존성 CD73 내재화를 매개하는 능력을 갖는다.
- [0239] 특정 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서:
- [0240] (a) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 5-7로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 9-11로 이루어지거나;
- [0241] (b) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 5-7로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 13-15로 이루어지거나;
- [0242] (c) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 17-19로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 21-23으로 이루어지거나;
- [0243] (d) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 17-19로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 25-27로 이루어지거나;
- [0244] (e) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 17-19로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 29-31로 이루어지거나;
- [0245] (f) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 33-35로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 37-39로 이루어지거나;
- [0246] (g) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41-43으로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 45-47로 이루어지거나;
- [0247] (h) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 41-43으로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 49-51로 이루어지거나;
- [0248] (i) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 53-55로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 57-59로 이루어지거나;
- [0249] (j) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 61-63으로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 65-67로 이루어지거나;
- [0250] (k) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 69-71로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 73-75로 이루어지거나;
- [0251] (l) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 69-71로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1,

CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 77-79로 이루어지거나;

[0252] (m) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 81-83으로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 85-87로 이루어지거나; 또는

[0253] (n) 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 89-91로 이루어지고, 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3은 각각 서열식별번호: 93-95로 이루어지고;

[0254] 여기서 항체는 인간 CD73에 특이적으로 결합하고, 임의로 표 3에 열거된 특징 중 1종 이상, 예를 들어 AMP의 탈 인산화를 억제하는 능력 및 수용체 의존성 CD73 내재화를 매개하는 능력을 갖는다.

[0255] 항-CD73 항체의 중쇄 불변 도메인

[0256] 본원에 기재된 항-CD73 항체의 중쇄 불변 영역은 임의의 이소형, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 것, 또는 그의 조합 및/또는 그의 변형일 수 있다. 항-CD73 항체는 이펙터 기능을 가질 수 있거나, 또는 감소된 이펙터 기능을 가질 수 있거나, 또는 이펙터 기능을 전혀 갖지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 항체에 증진된 특성을 제공하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함한다. 실시예에 제시된 바와 같이, IgG2 힌지 및 임의로 IgG2 CH1 도메인을 갖는 항-CD73 항체, 예컨대 11F11 항체의 가변 영역을 갖는 것은 동일한 가변 영역을 갖지만 비-IgG2 힌지 또는 CH1을 갖는 항체에 비해, 예를 들어 IgG1 힌지 또는 IgG1 힌지 및 IgG1 CH1을 갖는 항체에 비해 보다 우수하고 보다 신속하게 내재화된다. 예를 들어, 11F11 항체의 가변 영역을 포함하고 IgG2 힌지 및 임의로 IgG2 CH1 및 IgG1 CH2 및 IgG1 CH3 도메인을 포함하는 항체는, 이펙터 기능을 갖는지 또는 갖지 않는지에 관계없이, IgG1 힌지 또는 IgG1 힌지 및 IgG1 CH1 도메인을 갖는 것을 제외하고는 동일한 항체에 비해 세포 막 상의 CD73에의 결합 시 세포 내로 보다 효율적으로 내재화된다. 본원에 추가로 제시된 바와 같이, IgG2 힌지를 갖고 나머지가 IgG1 이소형의 항체의 것인 CD73 항체는, 힌지가 IgG1 이소형의 것인 동일한 항체보다 더 효율적으로 내재화된다. IgG2 힌지에 더하여 IgG2 CH1 도메인을 갖는 항체는, CH1 도메인이 IgG1 CH1 도메인인 동일한 항체보다 훨씬 더 효율적으로 내재화된다. 본원에 추가로 제시된 바와 같이, IgG2 힌지 및 임의로 IgG2 CH1을 갖는 항-CD73 항체는 또한, IgG1 힌지 또는 IgG1 힌지 및 IgG1 CH1을 갖는 항체보다 더 큰 항체/항원 복합체를 형성한다. 증가된 내재화는 증가된 항체/항원 복합체 크기와 상관되는 것으로 보인다. 실시예에 추가로 기재된 바와 같이, 증진된 내재화는 항체의 보다 높은 또는 보다 낮은 친화도와 연관이 있는 것으로 보이지 않는다. 따라서, 항체 매개된 CD73 내재화를 매개하는 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 항-CD73 항체가 본원에 제공되며, 여기서 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 항체는, 상이한 중쇄 불변 영역을 갖는 것을 제외하고 동일한 항체와 유사한 친화도로 CD73에 결합한다.

[0257] 특정 실시양태에서, CD73 항체는 IgG2 이소형의 힌지 ("IgG2 힌지") 및 CH1, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG2 힌지, 및 CH1, CH2 및 CH3 도메인을 포함하고, 여기서 CH1, CH2 및 CH3 도메인 중 적어도 1개는 IgG2 이소형의 것이 아니다. 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG2 이소형의 힌지, IgG2 이소형의 CH1을 포함하며, 여기서 CH2 및 CH3 도메인 중 적어도 1개는 IgG2 이소형의 것이 아니다. IgG2 힌지는 야생형 IgG2 힌지, 예를 들어 야생형 인간 IgG2 힌지 (예를 들어, 서열식별번호: 136을 가짐) 또는 그의 변이체일 수 있으나, 단 IgG2 힌지는 비-IgG2 힌지 및 임의로 비-IgG2 CH1 도메인을 포함하는 동일한 항체에 비해 증진된 활성 (예를 들어, 세포에 의한 증가된 내재화; 효소적 활성의 증진된 억제; 증가된 길항제 또는 차단 활성; 대형 항체/항원 가교 복합체를 형성하는 능력; 면역 반응을 자극 또는 증진시키는 증가된 능력; 및/또는 증가된 항증식 또는 항종양 효과)을 항체에 부여하는 능력을 보유해야 한다. 특정 실시양태에서, IgG2 힌지 변이체는 야생형 IgG2 힌지의 것과 유사한 강성 또는 강직을 보유한다. 힌지 또는 항체의 강성은 힌지를 포함하는 항체의 회전 반경을 측정 또는 비교하는, 예를 들어 컴퓨터 모델링, 전자 현미경검사, 분광분석법, 예컨대 핵 자기 공명 (NMR), X선 결정학 (B-인자), 또는 침강 속도 분석용 초원심분리 (AUC)에 의해 결정될 수 있다. 힌지를 포함하는 항체가 이전 문장에 기재된 시험 중 1종으로부터 수득한 값이, 상이한 힌지, 예를 들어 IgG1 힌지를 갖는 동일한 항체의 값과 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 또는 100% 미만으로 상이한 값을 갖는 경우에, 힌지 또는 항체는 또 다른 힌지와 유사한 또는 그에 비해 더 높은 강성을 가질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 시험으로부터 이들 시험의 결과를 해석함으로써 힌지 또는 항체가 각각 또 다른 힌지 또는 항체의 것과 적어도 유사한 강성을 갖는지 여부를 결정할 수 있을 것이다. 예시적인 인간 IgG2 힌지 변이체는 4개의 시스테인 잔기 (즉, C219, C220, C226 및 C229) 중 1개 이상을 또 다른 아미노산으로 치환시킨 것을 포함하는 IgG2 힌지이다. 시스테인은 세린으로 대체될 수 있다. 예시적인 IgG2 힌지는 C219X 돌연변이 또는 C220X 돌연변이를 포함하는 인간 IgG2 힌지이며, 여기서 X는 시스테인을 제외한 임의의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, IgG2 힌지는 C219X 치환 및 C220X 치환 둘 다를

포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, IgG2 힌지는 C219S 또는 C220S를 포함하지만, C219S 및 C220S 둘 다는 포함하지 않는다. 사용될 수 있는 다른 IgG2 힌지 변이체는 C220, C226 및/또는 C229 치환, 예를 들어 C220S, C226S 또는 C229S 돌연변이 (이는 C219S 돌연변이와 조합될 수 있음)를 포함하는 인간 IgG2 힌지를 포함한다. IgG2 힌지는 또한 힌지의 부분이 또 다른 이소형의 것인 IgG2 힌지일 수 있고 (즉, 키메라 또는 하이브리드 힌지), 단 키메라 힌지의 강성은 야생형 IgG2 힌지의 것과 적어도 유사하다. 예를 들어, IgG2 힌지는 하부 힌지 (표 2에 정의된 바와 같음)가 IgG1 이소형의 것이고, 예를 들어 야생형 IgG1 하부 힌지인 IgG2 힌지일 수 있다.

- [0258] "하이브리드" 또는 "키메라" 힌지는 힌지의 연속 아미노산의 절반 초과가 특정 이소형으로부터의 것인 경우에, 그러한 이소형의 것으로 지칭된다. 예를 들어, IgG2의 상부 및 중간 힌지, 및 IgG1의 하부 힌지를 갖는 힌지는 IgG2 하이브리드 힌지인 것으로 간주된다.
- [0259] 특정 실시양태에서, CD73 항체는 하기 힌지:
- [0260] ERKCCVECPPCPAPPVAG (서열식별번호: 348);
- [0261] ERKSCVECPPCPAPPVAG (서열식별번호: 349);
- [0262] ERKCSVECPPCPAPPVAG (서열식별번호: 350);
- [0263] ERKXCVCPPCPAPPVAG (서열식별번호: 351);
- [0264] ERKCXVECPPCPAPPVAG (서열식별번호: 352);
- [0265] ERKCCVECPPCPAPPVAGX (서열식별번호: 353);
- [0266] ERKSCVECPPCPAPPVAGX (서열식별번호: 354);
- [0267] ERKCSVECPPCPAPPVAGX (서열식별번호: 355);
- [0268] ERKXCVCPPCPAPPVAGX (서열식별번호: 356);
- [0269] ERKCXVECPPCPAPPVAGX (서열식별번호: 357);
- [0270] ERKCCVECPPCPAPELLGG (서열식별번호: 358);
- [0271] ERKSCVECPPCPAPELLGG (서열식별번호: 359);
- [0272] ERKCCSVECPPCPAPELLGG (서열식별번호: 360);
- [0273] ERKXCVCPPCPAPELLGG (서열식별번호: 361);
- [0274] ERKCXVECPPCPAPELLGG (서열식별번호: 362);
- [0275] ERKCCVECPPCPAPELLG (서열식별번호: 363);
- [0276] ERKSCVECPPCPAPELLG (서열식별번호: 364);
- [0277] ERKCCSVECPPCPAPELLG (서열식별번호: 365);
- [0278] ERKXCVCPPCPAPELLG (서열식별번호: 366);
- [0279] ERKCXVECPPCPAPELLG (서열식별번호: 367);
- [0280] ERKCCVECPPCPAP (서열식별번호: 368);
- [0281] ERKSCVECPPCPAP (서열식별번호: 369);
- [0282] ERKCSVECPPCPAP (서열식별번호: 370);
- [0283] ERKXCVCPPCPAP (서열식별번호: 371); 또는
- [0284] ERKCXVECPPCPAP (서열식별번호: 372)
- [0285] (여기서 X는 시스테인을 제외한 임의의 아미노산임)
- [0286] 중 1개, 또는 1-5, 1-3, 1-2 또는 1개의 아미노산이 아미노산 잔기 CVE와 CPP 사이에 삽입된 임의의 상기 서열을 포함하는, IgG2 힌지를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, THT 또는 GGG가

삽입된다.

- [0287] 특정 실시양태에서, 힌지는 서열식별번호: 348, 349, 350, 351, 또는 352를 포함하며, 여기서 1, 2, 3개 또는 모든 4개의 아미노산 P233, V234, A235 및 G237 (C-말단 4개의 아미노산 "PVAG" (서열식별번호: 373)에 상응함)은 결실되거나 또는 또 다른 아미노산, 예를 들어 IgG1 힌지의 C-말단의 아미노산 (ELLG (서열식별번호: 374) 또는 ELLGG (서열식별번호: 375))으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 힌지는 서열식별번호: 348, 349, 350, 351, 또는 352를 포함하며, 여기서 V234, A235 및 G237은 결실되거나 또는 또 다른 아미노산으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 힌지는 서열식별번호: 348, 349, 350, 351, 또는 352를 포함하며, 여기서 A235 및 G237은 결실되거나 또는 또 다른 아미노산으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 힌지는 서열식별번호: 348, 349, 350, 351, 또는 352를 포함하며, 여기서 G237은 결실되거나 또는 또 다른 아미노산으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 힌지는 서열식별번호: 348, 349, 350, 351, 또는 352를 포함하며, 여기서 V234 및 A235는 결실되거나 또는 또 다른 아미노산으로 치환된다. 예를 들어 상기 제시된 하이브리드 힌지를 획득하기 위해 IgG2 내의 PVAG (서열식별번호: 373)를 IgG1 힌지의 상응하는 아미노산, 즉 ELLG (서열식별번호: 374) 또는 ELLGG (서열식별번호: 375)로 치환하는 것은, IgG2 힌지의 이점 및 IgG1 힌지의 이펙터 기능을 갖는 힌지를 제공한다.
- [0288] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 상기 제시된 서열 중 1개, 예를 들어 서열식별번호: 348-372 중 어느 하나로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지고, 예를 들어 추가의 힌지 아미노산 잔기를 포함하지 않는 힌지를 포함한다.
- [0289] 특정 실시양태에서, 1 또는 1-2 또는 1-3개의 아미노산이 힌지와 CH2 도메인 사이에 삽입되고, 예를 들어, 추가의 글리신이 부가될 수 있다.
- [0290] 특정 실시양태에서 항-CD73 항체는 IgG1 또는 IgG2 불변 영역을 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하며, 여기서 힌지는 1-10개의 아미노산의 결실을 포함한다. 실시예에 제시된 바와 같이, 아미노산 잔기 SCDKTHT (S219, C220, D221, K222, T223, H224 및 T225; 서열식별번호: 376)가 결여된 IgG1 항체는 야생형 IgG1 불변 영역을 갖는 동일한 항체보다 더 효과적으로 항체 매개된 CD73 내재화를 부여하였다. 유사하게, IgG2 항체와 관련하여, 아미노산 잔기 CCVE (C219, C220, V222, 및 E224; 서열식별번호: 377)가 결여된 IgG2 항체는 야생형 IgG1 불변 영역을 갖는 동일한 항체보다 더 효과적으로 항체 매개된 CD73 내재화를 부여하였다. 따라서, 힌지가, IgG1 항체의 경우에 잔기 S219, C220, D221, K222, T223, H224 및 T225로부터 선택되고 IgG2 항체의 경우에 잔기 C219, C220, V222, 및 E224로부터 선택된, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 아미노산 잔기의 결실을 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역이 본원에 제공된다.
- [0291] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG1 또는 IgG2 이소형의 야생형 CH1 도메인인 CH1 도메인 (각각 "IgG1 CH1 도메인" 또는 "IgG2 CH1 도메인")을 포함한다. 이소형 IgG3 및 IgG4의 CH1 도메인 (각각 "IgG3 CH1 도메인" 및 "IgG4 CH1 도메인")이 또한 사용될 수 있다. CH1 도메인은 또한, 야생형 CH1 도메인의 변이체, 예를 들어 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH1 도메인의 변이체일 수 있다. CH1 도메인의 예시적인 변이체는 A114C, T173C 및/또는 C131, 예를 들어, C131S를 포함한다.
- [0292] CH1 도메인, 예를 들어, IgG2 CH1 도메인은 치환 C131S를 포함할 수 있으며, 이러한 치환은 IgG2 항체, 또는 IgG2 CH1 및 힌지를 갖는 항체에 B 형태 (또는 임체형태)를 부여한다.
- [0293] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG2 이소형의 것인 CH1 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, CH1 도메인은, 예를 들어 아미노산 서열:
- ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
- GLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTV
- [0294]
- [0295] (서열식별번호: 378)를 갖는 야생형 IgG2 CH1 도메인이다. 특정 실시양태에서, CH1 도메인은 서열식별번호: 378의 변이체이고, 서열식별번호: 378 대비 1-10, 1-5, 1-2 또는 1개의 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 실시예에 추가로 기재된 바와 같이, IgG2 CH1 도메인 또는 그의 변이체는 IgG1 항체에 비해 항-CD73 항체에 증진되거나 변경된 내재화 특성을 부여하고, 항체가 또한 IgG2 힌지를 포함하는 경우에는 훨씬 더 증진되거나 변경된 내재화를 부여하는 것으로 본원에서 밝혀졌다. 특정 실시양태에서, IgG2 CH1 변이체는 하기 아미노산 잔기: C131, R133, E137 및 S138 중 1개 이상에서 아미노산 치환 또는 결실을 포함하지 않고, 아미노산 잔기는 상기 제시된 서열식별번호: 378에서 볼드체 및 밑줄로 표시된다. 예를 들어, 변형된 중쇄 불변 영역은 R133, E137 및 S138 중 어떠한 것도 또 다른 아미노산으로 치환되지 않거나 결실되지 않거나, 또는 C131, R133, E137 및 S138 중 어떠한 것도 또 다른 아미노산으로 치환되지 않거나 결실되지 않는 IgG2 CH1 도메인을 포함할 수 있

다. 특정 실시양태에서, C131은 또 다른 아미노산, 예를 들어 C131S로 치환되며, 치환은 항체가 입체형태 B를 채택하도록 촉발한다. 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 입체형태 A 및 입체형태 B 항체 둘 다는, IgG1 불변 영역을 갖는 동일한 항체에 비해 증진된 활성을 갖는 것으로 본원에서 밝혀졌다.

[0296] 특정 실시양태에서, N192 및/또는 F193 (상기 제시된 서열식별번호: 378에서 이탤릭체 및 밑줄표시된 잔기로 제시됨)은 또 다른 아미노산, 예를 들어, IgG1 내의 상응하는 아미노산, 즉, N192S 및/또는 F193L로 치환된다.

[0297] 특정 실시양태에서, IgG2 CH1 도메인의 1개 이상의 아미노산 잔기는 IgG4 내의 상응하는 아미노산 잔기로 치환된다. 예를 들어, N192는 N192S일 수 있고/거나; F193은 F193L일 수 있고/거나; C131은 C131K일 수 있고/거나; T214는 T214R일 수 있다.

[0298] 항체는 IgG2 CH1 도메인 또는 그의 변이체 및 IgG2 힌지 또는 그의 변이체를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있다. 힌지 및 CH1 도메인은 본원에 기재된 임의의 IgG2 힌지 및 IgG2 CH1 도메인의 조합일 수 있다. 특정 실시양태에서, IgG2 CH1 및 힌지는 하기 아미노산 서열

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVCECPCPAPPVAG

[0299] (서열식별번호: 379), 또는 최대 1-10개의 아미노산에서 그와 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 아미노산 변이체는 상기 힌지 및 CH1 도메인에 대해 기재된 바와 같다.

[0300]

[0301] 특정 실시양태에서, 항체는 적어도 IgG2 힌지, 및 임의로 또한 IgG2 CH1 도메인, 또는 힌지 및/또는 CH1 도메인의 단편 또는 유도체를 포함하고, 항체는 형태 (또는 입체형태) A를 채택하였다 (예를 들어, 문헌 [Allen et al. (2009) Biochemistry 48:3755] 참조). 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 적어도 IgG2 힌지, 및 임의로 또한 IgG2 CH1 도메인, 또는 힌지 및/또는 CH1 도메인의 단편 또는 유도체를 포함하고, 항체는 형태 B를 채택하였다 (예를 들어, 문헌 [Allen et al. (2009) Biochemistry 48:3755] 참조).

[0302] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 야생형 CH2 도메인인 CH2 도메인 (각각 "IgG1 CH2 도메인", "IgG2 CH2 도메인", "IgG3 CH2 도메인" 또는 "IgG4 CH2 도메인")을 포함한다. CH2 도메인은 또한, 야생형 CH2 도메인의 변이체, 예를 들어 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH2 도메인의 변이체일 수 있다. CH2 도메인의 예시적인 변이체는 항체의 Fc 영역의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC 또는 CDC를 조정하거나 또는 항체의 반감기 또는 그의 안정성을 조정한 변이체를 포함한다. 한 실시양태에서, CH2 도메인은 A330S 및 P331S 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 CH2 도메인이며, 여기서 CH2 도메인은 돌연변이를 갖지 않는 동일한 CH2 돌연변이에 비해 감소된 이펙터 기능을 갖는다. CH2 도메인은 증진된 이펙터 기능을 가질 수 있다. CH2 도메인은 하기 돌연변이: SE (S267E), SELF (S267E/L328F), SDIE (S239D/I332E), SEFF 및 GASDALIE (G236A/S239D/A330L/I332E) 중 1개 이상 및/또는 하기 아미노산: E233, G237, P238, H268, P271, L328 및 A330에서 1개 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 다른 돌연변이가 본원의 다른 곳에 추가로 제시된다.

[0303] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 야생형 CH3 도메인인 CH3 도메인 (각각 "IgG1 CH3 도메인", "IgG2 CH3 도메인", "IgG3 CH3 도메인" 또는 "IgG4 CH3 도메인")을 포함한다. CH3 도메인은 또한, 야생형 CH3 도메인의 변이체, 예를 들어 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인의 변이체일 수 있다. CH3 도메인의 예시적인 변이체는 항체의 Fc 영역의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC 또는 CDC를 조정하거나 또는 항체의 반감기 또는 그의 안정성을 조정한 변이체를 포함한다.

[0304] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG2 이소형의 힌지 및 IgG2 이소형의 CH1 영역을 포함한다. IgG2 힌지 및 CH1은 야생형 IgG2 힌지 및 CH1 또는 그의 변이체일 수 있고, 단 이는 목적하는 생물학적 활성을 가져야 한다. 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 C219S 돌연변이를 포함하는 IgG2 힌지, 및 야생형 일 수 있거나 또는 최대 1-10, 1-5, 1-3, 1-2 또는 1개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 포함할 수 있는 IgG2 CH1을 포함한다. 변형된 중쇄 불변 영역은 야생형 또는 돌연변이된 CH2 및 CH3 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, CD73 항체는 IgG2 CH1 도메인, C219S를 포함할 수 있는 IgG2 힌지, 및 IgG1 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 중쇄 불변 도메인을 포함할 수 있고, 여기서 CH2 및 CH3 도메인은 예컨대 돌연변이 A330S 및 P331S를 포함하는, 무이펙터일 수 있다.

[0305] 일반적으로, CH1, 힌지, CH2 또는 CH3 도메인의 변이체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과와 돌연변이, 및/또는 최대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 돌연변이, 또는 1-10 또는 1-5개의 돌연변이를

포함할 수 있거나, 또는 상응하는 야생형 도메인 (각각 CH1, 힌지, CH2, 또는 CH3 도메인)의 것과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 단 특정 변이체를 포함하는 중쇄 불변 영역은 필수 생물학적 활성을 보유한다.

[0306]

표 5는 인간 CH1, 힌지, CH2 및/또는 CH3 도메인을 포함하는 예시적인 인간 중쇄 불변 영역을 제시하며, 여기서 각각의 도메인은 야생형 도메인, 또는 중쇄 불변 영역에 목적하는 생물학적 활성을 제공하는 그의 변이체이다. 표 5에서 비어있는 셀은 도메인이 존재하거나 또는 존재하지 않고, 존재하는 경우에는 임의의 이소형, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 것일 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 표 5 내의 중쇄 불변 영역 1을 포함하는 항체는 적어도 IgG2 힌지를 포함하고, 또한 CH1, CH2 및/또는 CH3 도메인을 포함할 수 있으며, 존재하는 경우에 CH1, CH2 및/또는 CH3 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 것인 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체이다. 표 5의 이해를 위한 또 다른 예로서, 중쇄 불변 영역 8을 포함하는 항체는 IgG1 CH1 도메인, 및 IgG2 힌지, IgG1 CH2 도메인을 포함하고, 또한 CH3 도메인을 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있으며, 존재하는 경우에 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 것일 수 있는 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체이다.

[0307]

표 5:

MHCCR*	CH1	힌지	CH2	CH3
1		IgG2		
2	IgG1	IgG2		
3	IgG2	IgG2		
4		IgG2	IgG1	
5		IgG2	IgG2	
6		IgG2		IgG1
7		IgG2		IgG2
8	IgG1	IgG2	IgG1	
9	IgG1	IgG2	IgG2	
10	IgG2	IgG2	IgG1	
11	IgG2	IgG2	IgG2	
12	IgG1	IgG2		IgG1
13	IgG1	IgG2		IgG2
14	IgG2	IgG2		IgG1
15	IgG2	IgG2		IgG2
16		IgG2	IgG1	IgG1
17		IgG2	IgG1	IgG2
18		IgG2	IgG2	IgG1
19		IgG2	IgG2	IgG2
20	IgG1	IgG2	IgG1	IgG1
21	IgG1	IgG2	IgG1	IgG2
22	IgG1	IgG2	IgG2	IgG1
23	IgG1	IgG2	IgG2	IgG2
24	IgG2	IgG2	IgG1	IgG1
25	IgG2	IgG2	IgG1	IgG2
26	IgG2	IgG2	IgG2	IgG1
27	IgG2	IgG2	IgG2	IgG2

[0308]

[0309]

* 변형된 중쇄 불변 영역

[0310]

특정 실시양태에서, 표 5에 제시된 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체는 특정 중쇄 불변 영역을 포함하지 않는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체에 비해 또는 IgG1 불변 영역을 포함하는 동일한 항체에 비해 증진된 생물학적 활성을 갖는다.

[0311] 특정 실시양태에서, 비-IgG2 힌지 및/또는 비-IgG2 CH1 도메인을 포함하는 CD73 항체의 생물학적 활성을 개선시키는 방법은 비-IgG2 힌지 및/또는 비-IgG2 CH1 도메인을 포함하는 항-CD73 항체를 제공하고, 비-IgG2 힌지 및 비-IgG2 CH1 도메인을 각각 IgG2 힌지 및 IgG2 CH1 도메인으로 대체하는 것을 포함한다. 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하지 않는 CD73 항체의 생물학적 활성을 개선시키는 방법은, 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하지 않는 항-CD73 항체를 제공하고, 그의 중쇄 불변 영역을 변형된 중쇄 불변 영역으로 대체하는 것을 포함할 수 있다.

[0312] 항-CD73 가변 영역, 예를 들어 본원에 기재된 것에 연결될 수 있는 예시적인 변형된 중쇄 불변 영역이 표 6에 제공되고, 이는 각각의 도메인의 아이덴티티를 제시한다.

[0313] 표 6:

변형된 중쇄 불변 영역	CH1	힌지	CH2	CH3	전체 MHCCR의 SEQ ID NO
IgG1-IgG2-IgG1f	IgG1 야생형 SEQ ID NO:98	IgG2/IgG1 SEQ ID NO:178	IgG1 야생형 SEQ ID NO:137	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:180
IgG1-IgG2-IgG1f2	IgG1 야생형 SEQ ID NO:98	IgG2 야생형 SEQ ID NO:136	IgG1 야생형 SEQ ID NO:137	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:162
IgG1-IgG2CS-IgG1f	IgG1 야생형 SEQ ID NO:98	IgG2C219S/IgG1 SEQ ID NO:179	IgG1 야생형 SEQ ID NO:137	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:181
IgG1-IgG2CS-IgG1f2	IgG1 야생형 SEQ ID NO:98	IgG2 C219S SEQ ID NO:123	IgG1 야생형 SEQ ID NO:137	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:163
IgG2-IgG1f	IgG2 야생형 SEQ ID NO:124	IgG2/IgG1 SEQ ID NO:178	IgG1 야생형 SEQ ID NO:137	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:182
IgG2-IgG1f2	IgG2 야생형 SEQ ID NO:124	IgG2 야생형 SEQ ID NO:136	IgG1 야생형 SEQ ID NO:137	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:164
IgG2CS-IgG1f	IgG2 야생형 SEQ ID NO:124	IgG2C219S/IgG1 SEQ ID NO:179	IgG1 야생형 SEQ ID NO:137	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:183
IgG2CS-IgG1f2	IgG2 야생형 SEQ ID NO:124	IgG2 C219S SEQ ID NO:123	IgG1 야생형 SEQ ID NO:137	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:165
IgG1-IgG2-IgG1.1f	IgG1 야생형 SEQ ID NO:98	IgG2 야생형 SEQ ID NO:136	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:125	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:166
IgG1-IgG2CS-IgG1.1f	IgG1 야생형 SEQ ID NO:98	IgG2 C219S SEQ ID NO:123	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:125	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:167
IgG2-IgG1.1f	IgG2 야생형 SEQ ID NO:124	IgG2 야생형 SEQ ID NO:136	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:125	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:168
IgG2CS-IgG1.1f	IgG2 야생형 SEQ ID NO:124	IgG2 C219S SEQ ID NO:123	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:125	IgG1 야생형 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO: 169

[0314]

[0315] 특정 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 123, 136, 178, 179, 또는 348-372를 포함하는 IgG2 힌지 또는 그의 변이체, 예컨대 (i) 서열식별번호: 123, 136, 178, 179, 또는 348-372와 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이한 아미노산 서열; (ii) 서열식별번호: 123, 136, 178, 179, 또는 348-372와 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이한 아미노산 서열; (iii) 서열식별번호: 123, 136, 178, 179, 또는 348-372와 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이한 아미노산 서열 및/또는 (iv) 서열식별번호: 123, 136, 178, 179, 또는 348-372와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 IgG2 힌지를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있고; 여기서 변형된 중쇄 불변 영역은 또 다른 중쇄 불변 영역, 예를 들어 비-IgG2 힌지를 포함하는 중쇄 불변 영역의 것에 비해 또는 비-IgG2 힌지를 포함하는 동일한 변형된 중쇄 불변 영역에 비해 증진된 생물학적 활성을 갖는다. 예를 들어, 힌지는 야생형일 수 있거나, 또는

C219S, C220S 또는 C219S 및 C220S 치환을 포함할 수 있다.

- [0316] 특정 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 98을 포함하는 IgG1 CH1 도메인, 또는 서열식별번호: 124를 포함하는 IgG2 CH1 도메인, 또는 서열식별번호: 98 또는 124의 변이체를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변이체는 (i) 서열식별번호: 98 또는 124와 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (ii) 서열식별번호: 98 또는 124와 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (iii) 서열식별번호: 98 또는 124와 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나 (iv) 서열식별번호: 98 또는 124와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있고; 여기서 변형된 중쇄 불변 영역은 또 다른 중쇄 불변 영역, 예를 들어 비-IgG2 힌지 또는 비-IgG2 힌지 및 CH1 도메인을 포함하는 중쇄 불변 영역의 것에 비해 또는 비-IgG2 힌지 또는 비-IgG2 힌지 및 CH1 도메인을 포함하는 동일한 변형된 중쇄 불변 영역에 비해 증진된 생물학적 활성을 갖는다. IgG2 CH1 도메인은 IgG2 힌지 및 CH1 함유 항체가 A 또는 B 형태를 채택하도록 유도하는 C131S 또는 다른 돌연변이를 포함할 수 있다.
- [0317] 특정 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 137 또는 125, 또는 서열식별번호: 137 또는 125의 변이체를 포함하는 IgG1 CH2 도메인을 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변이체는 (i) 서열식별번호: 137 또는 125와 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (ii) 서열식별번호: 137 또는 125와 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (iii) 서열식별번호: 137 또는 125와 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나 (iv) 서열식별번호: 137 또는 125와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있고; 여기서 변형된 중쇄 불변 영역은 또 다른 중쇄 불변 영역, 예를 들어 비-IgG2 힌지를 포함하는 중쇄 불변 영역의 것에 비해 또는 비-IgG2 힌지를 포함하는 동일한 변형된 중쇄 불변 영역에 비해 증진된 생물학적 활성을 갖는다.
- [0318] 특정 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 138, 또는 서열식별번호: 138의 변이체를 포함하는 IgG1 CH3 도메인을 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변이체는 (i) 서열식별번호: 138과 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (ii) 서열식별번호: 138과 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (iii) 서열식별번호: 138과 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나 (iv) 서열식별번호: 138과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있고; 여기서 변형된 중쇄 불변 영역은 또 다른 중쇄 불변 영역, 예를 들어 비-IgG2 힌지를 포함하는 중쇄 불변 영역의 것에 비해 또는 비-IgG2 힌지를 포함하는 동일한 변형된 중쇄 불변 영역에 비해 증진된 생물학적 활성을 갖는다.
- [0319] 변형된 중쇄 불변 영역은 또한, 상기 기재된 CH1, 힌지, CH2 및 CH3 도메인의 조합을 포함할 수 있다.
- [0320] 특정 실시양태에서, 예를 들어 본원에 기재된 항-CD73 항체의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 CD73 항체는 서열식별번호: 162-169, 180-183, 267-282, 300-347 및 391-454 중 어느 하나, 또는 서열식별번호: 162-169, 180-183, 267-282, 300-347 및 391-454 중 어느 하나의 변이체를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변이체는 (i) 서열식별번호: 162-169, 180-183, 267-282, 300-347 및 391-454 중 어느 하나와 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (ii) 서열식별번호: 162-169, 180-183, 267-282, 300-347 및 391-454 중 어느 하나와 최대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (iii) 서열식별번호: 162-169, 180-183, 267-282, 300-347 및 391-454 중 어느 하나와 1-5, 1-3, 1-2, 2-5, 3-5, 1-10, 또는 5-10개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나 (iv) 서열식별번호: 162-169, 180-183, 267-282, 300-347 및 391-454 중 어느 하나와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각 서열식별번호: 162-169, 180-183, 267-282, 300-347 및 391-454 중 어느 하나의 것에서 상이한 아미노산(들)은 상응하는 야생형 이뮤노글로불린 서열 (즉, IgG1, IgG2 또는 IgG4)의 것에서 상이한 아미노산 잔기가 아니고 (변이는 이들 서열 내의 특정 변형된 아미노산에서 일어나지 않음), 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있고; 여기서 변형된 중쇄 불변 영역은 또 다른 중쇄 불변 영역, 예를 들어 비-IgG2 힌지 또는 비-IgG2 CH1 도메인을 포함하는 중쇄 불변 영역의 것에 비해 또는 비-IgG2 힌지 및/또는 비-IgG2 CH1 도메인을 포함하는 동일한 변형된 중쇄 불변 영역에 비해 증진된 생물학

적 활성을 갖는다.

- [0321] 변형된 중쇄 불변 영역은 (i) 야생형 중쇄 불변 영역과 유사하거나, 그에 비해 감소 또는 증가된 이펙터 기능 (예를 들어, FcγRI, 예를 들어, FcγRIIB에의 결합) 및/또는 (ii) 야생형 중쇄 불변 영역과 유사하거나, 그에 비해 감소 또는 증가된 반감기 (또는 FcRn 수용체와의 결합)를 가질 수 있다.
- [0322] 본원에 기재된 항-CD73 항체의 VH 도메인은 본원에 기재된 중쇄 불변 영역에 연결될 수 있다. 예를 들어, 도 18은 중쇄 불변 영역이 IgG2CS-IgG1.1f (서열식별번호: 133 또는 189)인 항체 CD73.4의 아미노산 서열을 보여준다. 또한 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f (서열식별번호: 133 또는 189)의 것과 최대 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 또는 1개의 아미노산에서 상이한 (치환, 부가 또는 결실에 의한) 및/또는 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f (서열식별번호: 133 또는 189)의 중쇄의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항체가 본원에 포괄된다. 예를 들어, CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f (서열식별번호: 133 또는 189)의 중쇄를 포함하는 항체가 본원에 포괄되며, 여기서 C-말단 K 또는 GK 또는 PGK는 결실되거나 존재한다. CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f (서열식별번호: 133 또는 189)의 다른 변이체는 상이한 동종이형의 것인 중쇄를 갖는 것을 포함하고, 여기서 예를 들어 아미노산 356 및 358은 각각 D 및 L이다. 변이체는 IgG2 힌지에서 돌연변이된 추가의 시스테인, 예를 들어 C220을 갖는 것 (또는 C219S 대신 C220S를 갖는 것), 및 돌연변이 A330S 및/또는 P331S를 갖지 않는 것을 포함한다. CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f (서열식별번호: 133 또는 189)의 변이체는 바람직하게는, CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f (서열식별번호: 133 또는 189)에 비해 적어도 유사한 생화학적 특성 및/또는 생물학적 활성, 예를 들어, 내재화 효율, CD73 효소적 활성의 억제, 인간 CD73에 대한 친화도, 및 동일하거나 유사한 에피토프와의 결합을 갖는다.
- [0323] 특정 실시양태에서, 예를 들어 본원에 기재된 항-CD73 항체의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항-CD73 항체, 또는 그의 항원 결합 부분은 본원에 기재된 불변 영역, 예를 들어 서열식별번호: 126, 127, 129, 130, 162-169, 180-183, 267-282, 300-347 및 391-454 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 불변 영역 중 어느 하나를 포함한다.
- [0324] 항-CD73 항체의 경쇄는 서열식별번호: 131을 포함하는 경쇄 불변 영역, 또는 서열식별번호: 131의 변이체를 포함할 수 있고, 변이체는 (i) 서열식별번호: 131과 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (ii) 서열식별번호: 131과 최대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (iii) 서열식별번호: 131과 1-5, 1-3, 1-2, 2-5, 3-5, 1-10, 또는 5-10개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나 (iv) 서열식별번호: 131과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있다. 예시적인 CL 돌연변이는 C124S를 포함한다.
- [0325] 본원에 상술된 바와 같이, 표 37에 제시된 중쇄 또는 경쇄 (또는 그의 가변 영역) 중 임의의 것과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄가 목적하는 특징, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 특징을 갖는 항-인간 CD73 항체를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 변이체는, 예를 들어 불변 도메인 내에 동종이형 변이를 포함하는 것이다. 본원에 기재된 바와 같이, 표 37에 제시된 중쇄 또는 경쇄 (또는 그의 가변 영역) 중 임의의 것과, 최대 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 또는 1개의 아미노산에서 상이한 (치환, 부가 또는 결실에 의한) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄가 목적하는 특징, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 특징을 갖는 항-인간 CD73 항체를 형성하기 위해 사용될 수 있다.
- [0326] 다양한 실시양태에서, 상기 기재된 항체는 본원에 기재된, 예를 들어 표 3에 열거된 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개, 또는 모든 기능적 특성을 나타낸다.
- [0327] 이러한 항체는, 예를 들어 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체를 포함한다.
- [0328] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 글리코실화 (예를 들어, N-연결된 또는 O-연결된 글리코실화) 및 비글리코실화 인간 CD73 둘 다에 결합한다. 특정의 항-CD73 항체는 글리코실화 CD73에는 결합할 수 있지만 비글리코실화 CD73에는 결합하지 않을 수 있거나, 또는 비글리코실화 CD73에는 결합할 수 있지만 글리코실화 CD73에는 결합하지 않을 수 있다.
- [0329] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 입체형태적 에피토프에 결합한다.

- [0330] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는, 예를 들어 HDX-MS에 의해 결정된 바와 같이, 인간 CD73 (서열 식별번호: 1 또는 2)의 아미노산 잔기 65-83에 상응하는 인간 CD73의 하기 영역 내의 아미노산 잔기:
- [0331] FTKVQQIRRAEPNVLLDA (서열식별번호: 96)
- [0332] 에 결합한다.
- [0333] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는, 예를 들어 HDX-MS에 의해 결정된 바와 같이, 인간 CD73 (서열 식별번호: 1 또는 2)의 아미노산 잔기 65-83에 상응하는 인간 CD73 내의 하기 아미노산 잔기: FTKVQQIRRAEPNVLLDA (서열식별번호: 96)의 모두 또는 일부에 결합한다.
- [0334] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는, 예를 들어 HDX-MS에 의해 결정된 바와 같이, 인간 CD73 (서열 식별번호: 1 또는 2)의 아미노산 잔기 157-172에 상응하는 인간 CD73의 하기 영역 내의 아미노산 잔기:
- [0335] LYLPYKVLPGDEVVG (서열식별번호: 97)
- [0336] 에 결합한다.
- [0337] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는, 예를 들어 HDX-MS에 의해 결정된 바와 같이, 인간 CD73 (서열 식별번호: 1 또는 2)의 아미노산 잔기 157-172에 상응하는 인간 CD73 내의 하기 아미노산 잔기: LYLPYKVLPGDEVVG (서열식별번호: 97)의 모두 또는 일부에 결합한다.
- [0338] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 인간 CD73 (서열식별번호: 1 또는 2)의 하기 영역 내의 불연속 아미노산 잔기:
- [0339] FTKVQQIRRAEPNVLLDA (서열식별번호: 96) 및 LYLPYKVLPGDEVVG (서열식별번호: 97)
- [0340] 에 결합한다.
- [0341] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는, 예를 들어 HDX-MS에 의해 결정된 바와 같이, 인간 CD73 (서열 식별번호: 1 또는 2)의 아미노산 잔기 65-83 및 157-172에 상응하는 인간 CD73 (서열식별번호: 1 또는 2)의 하기 영역 내의 불연속 아미노산 잔기: FTKVQQIRRAEPNVLLDA (서열식별번호: 96) 및 LYLPYKVLPGDEVVG (서열식별번호: 97)의 모두 또는 일부에 결합한다.
- [0342] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 X선 결정학에 의해 결정된 바와 같이, 표 30에 제시된 것에 상응하는 인간 CD73과 상호작용을 갖는다. 항체는 표 31에 제시된 인간 CD73과의 상호작용의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99%를 공유할 수 있다.
- [0343] III. 특정한 배선 서열을 갖는 항체
- [0344] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 특정한 배선 중쇄 이뮤노글로불린 유전자로부터의 중쇄 가변 영역 및/또는 특정한 배선 경쇄 이뮤노글로불린 유전자로부터의 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0345] 본원에서 입증된 바와 같이, 인간 배선 VH 3-33 유전자, VH 3-10 유전자, VH 3-15 유전자, VH 3-16, JH6b 유전자, VH 6-19 유전자, VH 4-34 유전자, 및/또는 JH3b 유전자의 생성물이거나 그로부터 유래된 중쇄 가변 영역을 포함하는, CD73에 특이적인 인간 항체가 제조되었다. 따라서, VH 3-33, VH 3-10, VH 3-15, VH 3-16, VH 6-19, 및 VH 4-34로 이루어진 군으로부터 선택된 인간 VH 배선 유전자의 생성물이거나 그로부터 유래된 중쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 CD73에 특이적인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0346] 인간 배선 VK L6 유전자, VK L18 유전자, VK L15 유전자, VK L20 유전자, VK A27 유전자, JK5 유전자, JK4 유전자, JK2 유전자, 및 JK1 유전자의 생성물이거나 그로부터 유래된 경쇄 가변 영역을 포함하는 CD73에 특이적인 인간 항체가 제조되었다. 따라서, VK L6, VK L18, VK L15, VK L20, 및 VK A27로 이루어진 군으로부터 선택된 인간 VK 배선 유전자의 생성물이거나 그로부터 유래된 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 CD73에 특이적인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0347] 본원에 기재된 바람직한 항체는 상기-열거된 인간 배선 VH 유전자 중 1종의 생성물이거나 그로부터 유래된 중쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 상기-열거된 인간 배선 VK 유전자 중 1종의 생성물이거나 그로부터 유래된 경쇄 가변 영역을 포함하는 것이다.
- [0348] 본원에 사용된 바와 같은 인간 항체는, 항체의 가변 영역이 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자를 사용한 시스템으로부터 획득되는 경우에, 특정한 배선 서열"의 생성물"이거나 "그로부터 유래된" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을

포함한다. 이러한 시스템은 인간 이뮤노글로불린 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스를 관심 항원으로 면역화하거나, 또는 과제 상에 디스플레이된 인간 이뮤노글로불린 유전자 라이브러리를 관심 항원으로 스크리닝하는 것을 포함한다. 인간 배선 이뮤노글로불린 서열"의 생성물"이거나 "그로부터 유래된" 인간 항체는 인간 항체의 아미노산 서열을 인간 배선 이뮤노글로불린의 아미노산 서열과 비교하고, 인간 항체의 서열과 서열 면에서 가장 근접한 (즉, 최대 % 동일성) 인간 배선 이뮤노글로불린 서열을 선택함으로써 확인될 수 있다. 특정한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열"의 생성물"이거나 "그로부터 유래된" 인간 항체는, 예를 들어 자연 발생 체세포 돌연변이 또는 부위-지정 돌연변이의 의도적 도입으로 인해, 배선 서열과 비교 시 아미노산 차이를 함유할 수 있다. 그러나, 선택된 인간 항체는 전형적으로, 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 아미노산 서열 면에서 적어도 90% 동일하고, 다른 종의 배선 이뮤노글로불린 아미노산 서열 (예를 들어, 뮤린 배선 서열)과 비교하였을 때 인간 항체를 인간의 것으로 확인시켜 주는 아미노산 잔기를 함유한다. 특정 경우에, 인간 항체는 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 아미노산 서열 면에서 적어도 95%, 또는 심지어 적어도 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일할 수 있다. 전형적으로, 특정한 인간 배선 서열로부터 유래된 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 10개 이하의 아미노산 차이를 디스플레이할 것이다. 특정 경우에, 인간 항체는 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 5개 이하 또는 심지어 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 디스플레이할 수 있다.

[0349] IV. 상동 항체

[0350] 본원에 기재된 바람직한 항체의 아미노산 서열과 상동인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항체가 본원에 제공되고, 여기서 항체는 본원에 기재된 항-CD73 항체의 목적하는 기능적 특성을 보유한다.

[0351] 예를 들어, 단리된 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있으며, 여기서:

[0352] (a) 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 4, 16, 32, 40, 52, 60, 68, 80, 88, 135, 및 170-177로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열식별번호: 4, 16, 32, 40, 52, 60, 68, 80, 88, 135, 및 170-177로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 각각 포함하고;

[0353] (b) 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 8, 12, 20, 24, 28, 36, 44, 48, 56, 64, 72, 76, 84, 92, 및 138로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열식별번호: 8, 12, 20, 24, 28, 36, 44, 48, 56, 64, 72, 76, 84, 92, 및 238로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 각각 포함하고;

[0354] (c) 항체는 CD73에 특이적으로 결합하고;

[0355] (d) 항체는 표 3에 열거된 기능적 특성 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 전부를 나타낸다.

[0356] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 상기 논의된 (즉, (a)-(d)) 퍼센트 동일성 및/또는 아미노산 변화 및 기능을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역의 CDR3은 서열식별번호: 7, 19, 35, 43, 55, 63, 71, 83, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 중쇄 가변 영역의 CDR1은 서열식별번호: 5, 17, 33, 41, 53, 61, 69, 81, 및 89로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 중쇄 가변 영역의 CDR2는 서열식별번호: 6, 18, 34, 42, 54, 62, 70, 82, 및 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0357] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 상기 논의된 (즉, (a)-(d)) 퍼센트 동일성 및/또는 아미노산 변화 및 기능을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역의 CDR3은 서열식별번호: 11, 15, 23, 27, 31, 39, 47, 51, 59, 67, 75, 79, 87, 95, 및 241로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 경쇄 가변 영역의 CDR1은 서열식별번호: 9, 13, 21, 25, 29, 37, 45, 49, 57, 65, 73, 77, 85, 93, 및 239로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 경쇄 가변 영역의 CDR2는 서열식별번호: 10, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 50, 58, 66, 74, 78, 86, 94, 및 240으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0358] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 상기 논의된 (즉, (a)-(d)) 퍼센트 동일성 및/또는 아미노산 변화 및 기능을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역의 CDR3은 서열식별번호: 7, 19, 35, 43,

55, 63, 71, 83, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 중쇄 가변 영역의 CDR1은 서열식별번호: 5, 17, 33, 41, 53, 61, 69, 81, 및 89로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 중쇄 가변 영역의 CDR2는 서열식별번호: 6, 18, 34, 42, 54, 62, 70, 82, 및 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 영역의 CDR3은 서열식별번호: 11, 15, 23, 27, 31, 39, 47, 51, 59, 67, 75, 79, 87, 95, 및 241로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 경쇄 가변 영역의 CDR1은 서열식별번호: 9, 13, 21, 25, 29, 37, 45, 49, 57, 65, 73, 77, 85, 93, 및 239로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 경쇄 가변 영역의 CDR2는 서열식별번호: 10, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 50, 58, 66, 74, 78, 86, 94, 및 240으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0359] 다양한 실시양태에서, 항체는 예를 들어 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.

[0360] 단리된 항-CD73 항체, 또는 그의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있으며, 여기서:

[0361] (a) 중쇄는 서열식별번호: 100, 103, 107, 109, 112, 114, 116, 119, 121, 133, 184-210으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열식별번호: 100, 103, 107, 109, 112, 114, 116, 119, 121, 133, 및 184-210으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 각각 포함하고;

[0362] (b) 경쇄는 서열식별번호: 101, 102, 104, 105, 106, 108, 110, 111, 113, 115, 117, 118, 120 및 122로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 서열식별번호: 101, 102, 104, 105, 106, 108, 110, 111, 113, 115, 117, 118, 120 및 122로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 각각 포함하고;

[0363] (c) 항체는 CD73에 특이적으로 결합하고;

[0364] (d) 항체는 표 3에 열거된 기능적 특성 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 전부를 나타낸다.

[0365] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 상기 논의된 (즉, (a)-(d)) 퍼센트 동일성 및/또는 아미노산 변화 및 기능을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역의 CDR3은 서열식별번호: 7, 19, 35, 43, 55, 63, 71, 83, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 중쇄 가변 영역의 CDR1은 서열식별번호: 5, 17, 33, 41, 53, 61, 69, 81, 및 89로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 중쇄 가변 영역의 CDR2는 서열식별번호: 6, 18, 34, 42, 54, 62, 70, 82, 및 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0366] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 상기 논의된 (즉, (a)-(d)) 퍼센트 동일성 및/또는 아미노산 변화 및 기능을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역의 CDR3은 서열식별번호: 11, 15, 23, 27, 31, 39, 47, 51, 59, 67, 75, 79, 87, 95, 및 241로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 경쇄 가변 영역의 CDR1은 서열식별번호: 9, 13, 21, 25, 29, 37, 45, 49, 57, 65, 73, 77, 85, 93, 및 239로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 경쇄 가변 영역의 CDR2는 서열식별번호: 10, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 50, 58, 66, 74, 78, 86, 94, 및 240으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0367] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 상기 논의된 (즉, (a)-(d)) 퍼센트 동일성 및/또는 아미노산 변화 및 기능을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역의 CDR3은 서열식별번호: 7, 19, 35, 43, 55, 63, 71, 83, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 중쇄 가변 영역의 CDR1은 서열식별번호: 5, 17, 33, 41, 53, 61, 69, 81, 및 89로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 중쇄 가변 영역의 CDR2는 서열식별번호: 6, 18, 34, 42, 54, 62, 70, 82, 및 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 영역의 CDR3은 서열식별번호: 11, 15, 23, 27, 31, 39, 47, 51, 59, 67, 75, 79, 87, 95, 및 241로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 경쇄 가변 영역의 CDR1은 서열식별번호: 9, 13, 21, 25, 29, 37, 45, 49, 57, 65, 73, 77, 85, 93, 및 239로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 경쇄 가변 영역의 CDR2는 서열식별번호: 10, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 50, 58, 66, 74, 78, 86, 94, 및 240으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0368] 또한, CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6,

24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11의 상응하는 CDR과 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 또는 1-5개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)에서 상이한 VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, VLCDR1, VLCDR2, 및/또는 VLCDR3을 포함하는 항-CD73 항체가 제공된다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 11F11, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11 내의 상응하는 서열에 비해 CDR 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 각각에서 1-5개의 아미노산 변화를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11 내의 CDR에 비해 모든 CDR에 걸쳐 총 1-5개의 아미노산 변화를 포함한다.

[0369] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 CD73.4-1 또는 CD73.4-2의 것으로 이루어진 VH 및 VL CDR을 포함하며, 여기서 1개 이상의 CDR에서 아미노산 중 1개 이상은 본원에 개시된 다른 항-CD73 항체 중 1종의 것이다.

[0370] 항-CD73 항체의 가변 영역 서열에서 이루어질 수 있는 돌연변이 (예를 들어, 치환, 부가, 결실)는 하기에 기초하여 결정될 수 있다: (i) 실시예에 기재된 바와 같은, 항체 내로 도입된 돌연변이; 및 (ii) 본원에 기재된 항-CD73 항체의 가변 도메인 내 각각의 위치에서의 아미노산 잔기의 비교 (표 37 및 도 35 참조): 항-CD73 항체의 특정 위치에서 상이한 아미노산은 이러한 위치에서의 아미노산 잔기가 항체의 활성화에 유의하게 영향을 미치지 않으면서 또 다른 아미노산 잔기로 변화될 수 있다는 것을 나타낼 수 있는 반면에; 여러 또는 모든 항-CD73 항체의 동일한 위치에서 동일한 아미노산 잔기가 발견되는 경우에, 이는 이러한 특정한 아미노산이 보존되어야 하고 또 다른 잔기로 변화되어서는 안된다는 것을 나타낼 수 있다. 예시적인 실시양태가 하기 제공된다.

[0371] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 영역의 위치 25 (11F11에서 ...RLSCATSGFTF...)에 프레임워크 치환이 도입될 수 있다 (예를 들어, 보존적 치환, 예를 들어 S 또는 A로). 예를 들어, 이러한 위치에서 아미노산이 T인 경우에, A 또는 S로의 치환이 도입될 수 있고; 이러한 위치에서 아미노산이 A인 경우에, S 또는 T로의 치환이 도입될 수 있고; 이러한 위치에서 아미노산이 S인 경우에, T 또는 A로의 치환이 도입될 수 있다. 항체 24H2, 4D4, 10D2, 6E11, 7A11, 11A6, 및 4C3은 이 위치에서 A를 갖고, 11F11은 이 위치에서 T를 갖고, 73.5, 73.7, 및 73.9는 이 위치에서 S를 갖는다.

[0372] 유사하게, 특정 실시양태에서, 중쇄 가변 영역의 아미노산 위치 94 (11F11에서 ...AEDTAVYYCAR...)에 프레임워크 치환이 도입될 수 있다 (예를 들어, V에서 L로 또는 L에서 V로). 예를 들어, 항체 11F11, 73.3-73.10, 24H2, 4D4, 5F8, 및 10D2는 이 위치에서 V를 갖고, 6E11, 7A11, 11A6, 및 4C3은 이 위치에서 L을 갖는다.

[0373] 특정 실시양태에서, 아미노산 치환은 본원에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 영역 CDR2에 이루어질 수 있다. 예를 들어, 위치 52에서의 아미노산 (11F11에서 ...WVAVILYDGSN...)은 W로 치환될 수 있거나, 또는 이 위치에서의 아미노산이 W인 경우, 아미노산은 L로 치환될 수 있다 (항체 11F11 및 73.4-73.7은 이 위치에서 L을 갖고, 항체 73.8-73.10, 24H2, 및 4D4는 이 위치에서 W를 가짐).

[0374] 유사하게, 특정 실시양태에서, 위치 54에서의 아미노산 (11F11에서 ...VILYDGSNKYY...)은 S 또는 E로 치환될 수 있거나, 또는 이 위치에서의 아미노산이 S인 경우, 아미노산은 E로 치환될 수 있다. 항체 11F11, 73.4, 73.5, 24H2, 10D2, 및 5F8은 이 위치에서 G를 갖고, 항체 73.6-73.9, 6E11, 7A11, 4C3, 및 73.3은 이 위치에서 S를 갖고, 항체 73.10 및 4D4는 이 위치에서 E를 갖는다.

[0375] 가변 영역 내의 다른 허용되는 치환은 상기 기재된 바와 유사한 근거를 사용하여 도 35의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열의 정렬에 기초하여 결정될 수 있다.

[0376] CD73.3, CD73.4, CD73.5, CD73.6, CD73.7, CD73.8, CD73.9, CD73.10, CD73.11, 11F11, 4C3, 4D4, 10D2, 11A6, 24H2, 5F8, 6E11 및/또는 7A11의 것과 상동성인 서열, 예를 들어 각각 서열식별번호: 4, 16, 32, 40, 52, 60, 68, 80, 88, 135, 170-177, 및 서열식별번호: 8, 12, 20, 24, 28, 36, 44, 48, 56, 64, 72, 76, 84, 92의 V_H 및 V_L 영역, 또는 각각 서열식별번호: 100, 103, 107, 109, 112, 114, 116, 119, 121, 133, 및 184-210, 및 서열식별번호: 101, 102, 104, 105, 106, 108, 110, 111, 113, 115, 117, 118, 120 및 122의 중쇄 및 경쇄, 또는 CDR을 갖는 항체는 핵산 분자, 예를 들어, 서열식별번호: 139, 142, 146, 148, 151, 153, 155, 158, 160, 237 및/또는 서열식별번호: 140, 141, 143, 144, 145, 147, 149, 150, 152, 154, 156, 157, 159, 161 또는 서열식별번호: 134, 243, 246, 250, 252, 255, 257, 259, 262, 264, 및/또는 서열식별번호: 244, 245, 247, 248, 249, 251, 253, 254, 256, 258, 260, 261, 263, 265, 266의 돌연변이유발 (예를 들어, 부위-지정 또는 PCR-매개된 돌연변이유발)에 이어, 본원에 기재된 기능적 검정을 사용하여 보유 기능에 대해 코딩된 변경된 항체를 시험하는 것에 의해 획득될 수 있다.

- [0377] V. 보존적 변형을 갖는 항체
- [0378] 항-CD73 항체는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고, 여기서 이들 CDR 서열 중 1개 이상은 본원에 기재된 바람직한 항체, 예를 들어, CD73.4-1, CD73.4-2, CD73.3, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및/또는 7A11에 기초하여 명시된 아미노산 서열, 또는 그의 보존적 변형을 포함하고, 여기서 항체는 본원에 기재된 항-CD73 항체의 목적하는 기능적 특성을 보유한다. 따라서, 단리된 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고, 여기서:
- [0379] (a) 중쇄 가변 영역 CDR3 서열은 서열식별번호: 7, 19, 35, 43, 55, 63, 71, 83, 및 91의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고;
- [0380] (b) 경쇄 가변 영역 CDR3 서열은 서열식별번호: 11, 15, 23, 27, 31, 39, 47, 51, 59, 67, 75, 79, 87, 및 95의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고;
- [0381] (c) 항체는 CD73에 특이적으로 결합하고;
- [0382] (d) 항체는 표 3에 열거된 기능적 특성 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 전부를 나타낸다.
- [0383] 바람직한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역 CDR2 서열은 서열식별번호: 6, 18, 34, 42, 54, 62, 70, 82, 및 90의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고; 경쇄 가변 영역 CDR2 서열은 서열식별번호: 10, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 50, 58, 66, 74, 78, 86, 및 94의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역 CDR1 서열은 서열식별번호: 5, 17, 33, 41, 53, 61, 69, 81, 및 89의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고; 경쇄 가변 영역 CDR1 서열은 서열식별번호: 9, 13, 21, 25, 29, 37, 45, 49, 57, 65, 73, 77, 85, 및 93의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함한다.
- [0384] 다양한 실시양태에서, 항체는 예를 들어 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.
- [0385] 보존적 아미노산 치환은 또한, CDR 이외의, 또는 CDR에 더하여, 항체의 부분들에서 이루어질 수 있다. 예를 들어, 보존적 아미노산 변형은 프레임워크 영역에서 또는 불변 영역, 예를 들어 Fc 영역에서 이루어질 수 있다. 본원에 기재된 치환 중 임의의 것은 보존적 치환일 수 있다. 가변 영역 또는 중쇄 또는 경쇄는 본원에 제공된 항-CD73 항체 서열에 비해, 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 또는 1-50개의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 보존적 및 비-보존적 아미노산 변형의 조합을 포함한다.
- [0386] VI. 본원에 기재된 항체와 CD73 상의 동일한 에피토프에 결합하거나, 또는 CD73에의 결합에 대해 경쟁하는 항체
- [0387] 또한, CD73에의 결합에 대해 본원에 기재된 특정한 항-CD73 항체 (예를 들어, 항체 CD73.4, CD73.3, 11F11, 4C3, 4D4, 10D2, 11A6, 24H2, 5F8, 6E11 및 7A11)와 경쟁하는 항체가 본원에 제공된다. 이러한 경쟁 항체는 표준 CD73 결합 검정에서 모노클로날 항체 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 7A11 및/또는 CD73.3 또는 CD73.4 (이들 항체에 대해 본원에 기재된 임의의 불변 영역 및 경쇄를 가짐) 중 1종 이상의 CD73에 대한 결합을 경쟁적으로 억제하는 그의 능력에 기초하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 재조합 인간 CD73 단백질을 플레이트 상에 고정시키고, 다양한 농도의 비표지된 제1 항체를 첨가하고, 플레이트를 세척하고, 표지된 제2 항체를 첨가하고, 세척하고, 결합된 표지의 양을 측정하는, 표준 ELISA 검정 또는 경쟁적 ELISA 검정이 사용될 수 있다. 증가하는 농도의 비표지된 (제1) 항체 ("차단 항체"로도 지칭됨)가 표지된 (제2) 항체의 결합을 억제하는 경우에, 제1 항체는 플레이트 상의 표적에 대한 제2 항체의 결합을 억제한다고 언급되거나, 또는 제2 항체의 결합과 경쟁한다고 언급된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 비아코어® SPR 분석을 사용하여 항체가 경쟁하는 능력을 평가할 수 있다. 본원에 기재된 항-CD73 항체

의 CD73에 대한 결합을 억제하는 시험 항체의 능력은 시험 항체가 CD73에의 결합에 대해 항체와 경쟁할 수 있다는 것을 입증한다.

[0388] 또한 예를 들어 ELISA 또는 FACS에 의해, 예컨대 이전 단락에 기재된 검정을 사용하여 측정된 바와 같이, 세포, 예를 들어 종양 세포 상의 CD73에 대한 본원에 기재된 항-CD73 항체의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%만큼 억제하고/거나, 세포, 예를 들어 종양 세포 상의 CD73에 대한 결합이 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%만큼 억제되는 항-CD73 항체가 본원에 제공된다.

[0389] 본원에 기재된 항-CD73 항체와 결합에 대해 경쟁하는 항체는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용함으로써 확인될 수 있다. 예를 들어, 마우스를 본원에 기재된 바와 같은 인간 CD73으로 면역화하고, 하이브리도마를 생산하고, 생성된 모노클로날 항체를 CD73에의 결합에 대해 본원에 기재된 항체와 경쟁하는 능력에 대해 스크리닝할 수 있다. 마우스를 또한, 항체가 결합하는 에피토프를 함유하는 CD73의 보다 작은 단편으로 면역화할 수 있다. 에피토프 또는 에피토프를 포함하는 영역은, 예를 들어 CD73에 걸친 일련의 중첩 펩티드에의 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다. 대안적으로, 문헌 [Jespersen et al., Biotechnology 12:899, 1994]의 방법을 사용하여, 동일한 에피토프를 갖는 항체의 선택을 가이드하고, 따라서 본원에 기재된 항-CD73 항체와 유사한 특성을 갖는 항체의 선택을 가이드할 수 있다. 과거 디스플레이를 사용하여, 먼저 항-CD73 항체의 중쇄를 (바람직하게 인간) 경쇄의 레퍼토리와 쌍형성시켜 CD73-결합 항체를 선택한 다음, 새로운 경쇄를 (바람직하게 인간) 중쇄의 레퍼토리와 쌍형성시켜 본원에 기재된 항-CD73 항체와 동일한 에피토프 또는 에피토프 영역을 갖는 (바람직하게 인간) CD73-결합 항체를 선택한다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체의 변이체는 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 cDNA의 돌연변이유발에 의해 수득될 수 있다.

[0390] 본원에 기재된 항체와 "CD73 상의 동일한 에피토프"에 결합하는 항체를 결정하는 기술은, 예를 들어 에피토프 맵핑 방법, 예컨대 에피토프의 원자 해상도를 제공하는 항원-항체 복합체의 결정의 X선 분석을 포함한다. 다른 방법은 항원 단편 또는 항원의 돌연변이된 변이체에 대한 항체의 결합을 모니터링하는 것으로, 항원 서열 내의 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 상실은 종종 에피토프 성분의 지표로 간주된다. 또한, 에피토프 맵핑을 위한 컴퓨터 조합 방법이 또한 사용될 수 있다. 방법은 또한 조합 과거 디스플레이 펩티드 라이브러리로부터 특이적인 짧은 펩티드 (천연 3차원 형태 또는 변성된 형태)를 친화도 단리하는 관심 항체의 능력에 의존할 수 있다. 이어서, 펩티드는 펩티드 라이브러리를 스크리닝하는데 사용된 항체에 상응하는 에피토프를 정의하기 위한 리드로서 간주된다. 에피토프 맵핑을 위해 컴퓨터 알고리즘이 또한 개발되어 있고, 이는 입체형태적 불연속 에피토프를 맵핑하는 것으로 제시된 바 있다.

[0391] 또한 CD73에서 아미노산 잔기의, 문헌 [Cunningham and Wells (1989) Science 244: 1081-1085]에 기재된 바와 같은 알라닌 스캐닝 돌연변이유발, 또는 일부 다른 형태의 점 돌연변이유발을 사용하여 항-CD73 항체를 위한 기능적 에피토프를 결정할 수 있다. 그러나, 돌연변이유발 연구는 또한 CD73의 전체 3차원 구조에 있어서는 중요하지만, 항체-항원 접촉에 직접적으로 수반되지 않는 아미노산 잔기를 제시할 수 있으므로, 이 방법을 사용하여 결정된 기능적 에피토프를 확인하기 위해 다른 방법이 필요할 수 있다.

[0392] 또한 특이적 항체에 의해 결합되는 에피토프 또는 에피토프 영역 ("에피토프 영역"은 에피토프를 포함하거나 또는 에피토프와 중첩되는 영역임)은 CD73의 단편, 예를 들어 비-변성 또는 변성된 단편을 포함하는 펩티드에 대한 항체의 결합을 평가함으로써 결정될 수 있다. CD73 (예를 들어, 인간 CD73)의 서열을 포괄하는 일련의 중첩 펩티드가 합성될 수 있고, 예를 들어 직접 ELISA, 경쟁적 ELISA (여기서, 펩티드는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 결합된 CD73에 대한 항체의 결합을 방지하는 그의 능력에 대해 평가됨)에서, 또는 칩 상에서 결합에 대해 스크리닝될 수 있다. 이러한 펩티드 스크리닝 방법은 일부 비연속 기능적 에피토프, 즉 CD73 폴리펩티드 쇠의 1차 서열을 따라서 연속적이지 않은 아미노산 잔기를 수반하는 기능적 에피토프는 검출하지 못할 수 있다.

[0393] 에피토프는 또한 MS-기반 단백질 풋프린팅, 예컨대 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS) 및 단백질의 급속 광화학적 산화 (FPOP)에 의해 확인될 수 있다. HDX-MS는 예를 들어 실시예 및 문헌 [Wei et al. (2014) Drug Discovery Today 19:95]에 추가로 기재된 바와 같이 수행될 수 있고, 이 방법은 구체적으로 본원에 참조로 포함된다. FPOP는 예를 들어 문헌 [Hambley and Gross (2005) J. American Soc. Mass Spectrometry 16:2057]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있고, 이 방법은 구체적으로 본원에 참조로 포함된다.

[0394] 항-CD73 항체가 결합하는 에피토프는 또한, 유리 상태인 경우 및 관심 항체와 복합체로 결합된 경우에 CD73 내의 불안정성 아미드 수소의 H-D 교환율의 NMR 결정을 포함한 구조적 방법, 예컨대 X선 결정 구조 결정 (예를 들

어, WO2005/044853), 분자 모델링 및 핵 자기 공명 (NMR) 분광분석법에 의해 결정될 수 있다 (Zinn-Justin et al. (1992) *Biochemistry* 31, 11335-11347; Zinn-Justin et al. (1993) *Biochemistry* 32, 6884-6891).

[0395] X선 결정학과 관련하여, 결정화는 마이크로배치 (예를 들어 문헌 [Chayen (1997) *Structure* 5:1269-1274]), 행잉-드롭 증기 확산 (예를 들어 문헌 [McPherson (1976) *J. Biol. Chem.* 251:6300-6303]), 시딩 및 투석을 포함한, 관련 기술분야에 공지된 방법 (예를 들어 Giege et al. (1994) *Acta Crystallogr.* D50:339-350; McPherson (1990) *Eur. J. Biochem.* 189:1-23) 중 임의의 것을 사용하여 달성될 수 있다. 적어도 약 1 mg/mL, 및 바람직하게는 약 10 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 농도를 갖는 단백질 제제를 사용하는 것이 바람직하다. 결정화는 폴리 에틸렌 글리콜 1000-20,000 (PEG; 약 1000 내지 약 20,000 Da 범위의 평균 분자량), 바람직하게는 약 5000 내지 약 7000 Da, 보다 바람직하게는 약 6000 Da을 함유하는 침전제 용액 중 약 10% 내지 약 30% (w/v) 범위의 농도에 의해 가장 잘 달성될 수 있다. 또한, 단백질 안정화제, 예를 들어 글리세롤을 약 0.5% 내지 약 20% 범위의 농도로 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 염, 예컨대 염화나트륨, 염화리튬 또는 시트르산나트륨이 또한, 바람직하게는 약 1 mM 내지 약 1000 mM 범위의 농도로 침전제 용액에서 바람직할 수 있다. 침전제는 바람직하게는 약 3.0 내지 약 5.0, 바람직하게는 약 4.0의 pH로 완충된다. 침전제 용액에 유용한 특정 완충제는 달라질 수 있고 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, Third ed., (1994) Springer-Verlag, New York). 유용한 완충제의 예는 HEPES, 트리스, MES 및 아세테이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 결정은 2°C, 4°C, 8°C 및 26°C를 포함한 광범위한 온도에서 성장할 수 있다.

[0396] 항체: 항원 결정은 널리 공지된 X선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있고, 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 X-PLOR (예일대학교, 1992, 물리컬러 시뮬레이션즈, 인크.(Molecular Simulations, Inc.) 배포; 예를 들어, 문헌 [Blundell & Johnson (1985) *Meth. Enzymol.* 114 & 115, H. W. Wyckoff et al., eds., Academic Press]; 미국 특허 출원 공개 번호 2004/0014194 참조), 및 BUSTER (Bricogne (1993) *Acta Cryst.* D49:37-60; Bricogne (1997) *Meth. Enzymol.* 276A:361-423, Carter & Sweet, eds.; Roversi et al. (2000) *Acta Cryst.* D56:1313-1323)을 사용하여 정밀화될 수 있으며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0397] 항-CD73 항체는 에피토프 맵핑 기술, 예컨대 본원에 기재된 기술에 의해 결정된 바와 같이, 본원에 기재된 아미노산 서열을 갖는 임의의 항-CD73 항체와 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 항-CD73 항체는 또한, 인간 CD73 과 유사한 상호작용을 가질 수 있고, 예를 들어 이는 X선 결정학에 의해 결정된 바와 같이, 표 31에 제시된 상호작용을 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 초과로 가질 수 있다.

[0398] VII. 조작 및 변형된 항체

[0399] VH 및 VL 영역

[0400] 또한, 변형된 항체를 조작하기 위해 출발 물질로서 본원에 개시된 V_H 및/또는 V_L 서열 중 1개 이상을 갖는 항체를 사용하여 제조될 수 있는 조작 및 변형된 항체가 제공되며, 변형된 항체는 출발 항체로부터 변경된 특성을 가질 수 있다. 항체는 하나 또는 둘 다의 가변 영역 (즉, V_H 및/또는 V_L) 내, 예를 들어 1개 이상의 CDR 영역 내 및/또는 1개 이상의 프레임워크 영역 내의 1개 이상의 잔기를 변형함으로써 조작될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항체는 예를 들어 항체의 이펙터 기능(들)을 변경시키기 위해 불변 영역(들) 내의 잔기를 변형함으로써 조작될 수 있다.

[0401] 수행될 수 있는 가변 영역 조작의 한 유형은 CDR 그래프팅이다. 항체는 6개의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)에 위치하는 아미노산 잔기를 통해 표적 항원과 우세하게 상호작용한다. 이러한 이유로, CDR 내의 아미노산 서열은 CDR 외부의 서열보다 개별 항체 사이에서 더 다양하다. CDR 서열은 대부분의 항체-항원 상호작용을 담당하기 때문에, 상이한 특성을 갖는 상이한 항체로부터의 프레임워크 서열 상에 그래프팅된, 특정 참조 항체로부터 유래된 CDR 서열을 포함하는 발현 벡터를 구축함으로써, 특정 참조 항체의 특성을 모방하는 재조합 항체를 발현하는 것이 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Riechmann, L. et al. (1998) *Nature* 332:323-327; Jones, P. et al. (1986) *Nature* 321:522-525; Queen, C. et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86:10029-10033]; 미국 특허 번호 5,225,539 (Winter), 및 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.) 참조).

[0402] 따라서, 본원에 기재된 또 다른 실시양태는 각각 서열식별번호: 5, 17, 33, 41, 53, 61, 69, 81, 및 89, 서열식별번호: 6, 18, 34, 42, 54, 62, 70, 82, 및 90, 및 서열식별번호: 7, 19, 35, 43, 55, 63, 71, 83, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역,

및 각각 서열식별번호: 9, 13, 21, 25, 29, 37, 45, 49, 57, 65, 73, 77, 85, 및 93, 서열식별번호: 10, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 50, 58, 66, 74, 78, 86, 및 94, 및 서열식별번호: 11, 15, 23, 27, 31, 39, 47, 51, 59, 67, 75, 79, 87, 및 95로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분에 관한 것이다. 따라서, 이러한 항체는 모노클로날 항체 CD73.4-1, CD73.4-2, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 및 7A11의 V_H 및 V_L CDR 서열을 함유하고, 이들 항체로부터의 상이한 프레임워크 서열을 여전히 함유할 수 있다.

[0403] 이러한 프레임워크 서열은 배선 항체 유전자 서열을 포함하는 공중 DNA 데이터베이스 또는 공개된 참고문헌으로부터 취득될 수 있다. 예를 들어, 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역 유전자에 대한 배선 DNA 서열은 "VBase" 인간 배선 서열 데이터베이스 (인터넷 상 www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase에서 이용가능), 뿐만 아니라 문헌 [Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Tomlinson, I. M., et al. (1992) "The Repertoire of Human Germline V_H Sequences Reveals about Fifty Groups of V_H Segments with Different Hypervariable Loops" J. Mol. Biol. 227:776-798; 및 Cox, J. P. L. et al. (1994) "A Directory of Human Germ-line V_H Segments Reveals a Strong Bias in their Usage" Eur. J. Immunol. 24:827-836]에서 찾아볼 수 있고; 그의 각각의 내용은 명확하게 본원에 참조로 포함된다.

[0404] 본원에 기재된 항체에 사용하기에 바람직한 프레임워크 서열은 본원에 기재된 항체에 의해 사용되는 프레임워크 서열과 구조적으로 유사한 것이다. V_H CDR1, 2 및 3 서열, 및 V_L CDR1, 2 및 3 서열은 프레임워크 서열이 유래되는 배선 이뮤노글로불린 유전자에서 발견되는 것과 동일한 서열을 갖는 프레임워크 영역 상에 그래프팅될 수 있거나, 또는 CDR 서열은 배선 서열과 비교 시 최대 20개의, 바람직하게는 보존적, 아미노산 치환을 함유하는 프레임워크 영역 상에 그래프팅될 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에 프레임워크 영역 내의 잔기를 돌연변이시켜 항체의 항원 결합 능력을 유지 또는 증진시키는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.) 참조).

[0405] 본원에 기재된 조작된 항체는, 예를 들어 항체의 특성을 개선시키기 위해 V_H 및/또는 V_L 내의 프레임워크 잔기에 대한 변형이 이루어진 것을 포함한다. 전형적으로 이러한 프레임워크 변형은 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 예를 들어, 하나의 접근법은 1개 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 배선 서열로 "복귀돌연변이"시키는 것이다. 보다 구체적으로, 체세포 돌연변이가 일어난 항체는 항체가 유래된 배선 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 프레임워크 서열을 항체가 유래된 배선 서열과 비교함으로써 확인될 수 있다. 프레임워크 영역 서열을 그의 배선 배위로 되돌리기 위해, 예를 들어 부위-지정 돌연변이유발 또는 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 체세포 돌연변이를 배선 서열로 "복귀돌연변이"시킬 수 있다. 이러한 "복귀돌연변이"된 항체가 또한 포괄되는 것으로 의도된다. 또 다른 유형의 프레임워크 변형은 프레임워크 영역 내의, 또는 심지어 1개 이상의 CDR 영역 내의 1개 이상의 잔기를 돌연변이시켜 T 세포 에피토프를 제거함으로써 항체의 잠재적 면역원성을 감소시키는 것을 수반한다. 이러한 접근법은 또한 "탈면역화"로도 지칭되고, 미국 특허 공개 번호 20030153043 (Carr et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0406] 또 다른 유형의 가변 영역 변형은 CDR 영역 내의 아미노산 잔기를 돌연변이시켜 관심 항체의 1종 이상의 결합 특성 (예를 들어, 친화도)을 개선시키기 위한 것이다. 부위-지정 돌연변이유발 또는 PCR-매개 돌연변이유발을 수행하여 돌연변이(들)을 도입할 수 있고, 항체 결합에 대한 효과 또는 다른 기능적 관심 특성이 본원에 기재되고 실시예에 제공된 바와 같이 시험관내 또는 생체내 검정에서 평가될 수 있다. 바람직하게는, 보존적 변형 (상기 논의된 바와 같음)이 도입된다. 돌연변이는 아미노산 부가, 결실 또는 바람직하게는 치환일 수 있다. 또한, 전형적으로 CDR 영역 내의 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 잔기가 변경된다.

[0407] 따라서, 또한 (a) 서열식별번호: 5, 17, 33, 41, 53, 61, 69, 81, 및 89로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 5, 17, 33, 41, 53, 61, 69, 81, 및 89와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1 영역; (b) 서열식별번호: 6, 18, 34, 42, 54, 62, 70, 82, 및 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 6, 18, 34, 42, 54, 62, 70, 82, 및 90과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR2 영역; (c) 서열식별번호: 7, 19, 35, 43, 55, 63, 71, 83, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 7, 19, 35, 43, 55, 63, 71, 83, 및 91과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는

는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR3 영역; (d) 서열식별번호: 9, 13, 21, 25, 29, 37, 45, 49, 57, 65, 73, 77, 85, 및 93으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 9, 13, 21, 25, 29, 37, 45, 49, 57, 65, 73, 77, 85, 및 93과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1 영역; (e) 서열식별번호: 10, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 50, 58, 66, 74, 78, 86, 및 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 10, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 50, 58, 66, 74, 78, 86, 및 94와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR2 영역; 및 (f) 서열식별번호: 11, 15, 23, 27, 31, 39, 47, 51, 59, 67, 75, 79, 87, 및 95로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 11, 15, 23, 27, 31, 39, 47, 51, 59, 67, 75, 79, 87, 및 95와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-CD73 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 제공된다.

[0408] 항체의 CDR에서 메티오닌 잔기는 산화되어, 항체의 효력에서 잠재적인 화학적 분해 및 결과적인 환원을 발생시킬 수 있다. 따라서, 중쇄 및/또는 경쇄 CDR에서 산화성 분해를 겪지 않은 아미노산 잔기로 대체된 1개 이상의 메티오닌 잔기를 갖는 항-CD73 항체가 또한 제공된다.

[0409] 유사하게, 탈아미드화 부위가 항-CD73 항체로부터, 특히 CDR에서 제거될 수 있다.

[0410] 항원 결합 도메인 내의 잠재적 글리코실화 부위는 항원 결합을 방해할 수 있는 글리코실화를 방지하기 위해 바람직하게 제거된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,714,350을 참조한다.

[0411] 표적화된 항원 결합

[0412] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 항원 결합이 유해할 조직 및 환경에서는 항원 결합을 선택적으로 차단하기 위해 변형되지만, 이것이 유익할 경우에는 항원 결합을 허용하기 위해 변형된다. 한 실시양태에서, 항체의 항원 결합 표면에 특이적으로 결합하고 항원 결합을 방해하는 차단 펩티드 "마스크"가 생성되고, 이러한 마스크는 펩티다제 절단가능한 링커에 의해 항체의 각각의 결합 아암에 연결된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 8,518,404 (CytomX)를 참조한다. 이러한 구조물은 프로테아제 수준이 비-종양 조직과 비교하여 종양 미세환경에서 크게 증가된 암을 치료하는데 유용하다. 종양 미세환경에서 절단가능한 링커의 선택적 절단은 마스크/차단 펩티드의 해리를 가능하게 하여, 항원 결합이 원치않는 부작용을 유발할 수 있는 주위 조직에서보다 종양에서 항원 결합이 선택적으로 일어나게 한다.

[0413] 대안적으로, 관련 실시양태에서, (2가) 항체의 둘 다의 항원 결합 표면에 결합하고 항원 결합을 방해하는 2개의 항원 결합 도메인을 포함하는 2가 결합 화합물 ("마스크 리간드")이 개발되며, 여기서 2개의 결합 도메인 마스크는, 예를 들어 펩티다제에 의해 절단가능한, 절단가능한 링커에 의해 서로 (그러나 항체는 아님) 연결된다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2010/077643 (테고팜 코포레이션(Tegopharm Corp.))을 참조한다. 마스크 리간드는 항체가 결합하는 것이 의도되는 항원을 포함할 수 있거나, 또는 그로부터 유래될 수 있거나, 또는 독립적으로 생성될 수 있다. 이러한 마스크 리간드는 프로테아제 수준이 비-종양 조직과 비교하여 종양 미세환경에서 크게 증가된 암을 치료하는데 유용하다. 종양 미세환경에서 절단가능한 링커의 선택적 절단은 2개의 결합 도메인이 서로 해리되도록 하여, 항체의 항원-결합 표면에 대한 결합력을 감소시킨다. 항체로부터 마스크 리간드의 해리 발생은 항원 결합이 원치않는 부작용을 유발할 수 있는 주위 조직에서보다 종양에서 항원 결합이 선택적으로 일어나게 한다.

[0414] Fc 및 변형된 Fc

[0415] 항원 결합 도메인의 항원에 대한 결합으로부터 발생하는 치료 항체의 활성 (예를 들어 길항제 항체의 경우에 동족 리간드 또는 수용체 단백질의 차단, 또는 효능제 항체의 경우에 유도되는 신호전달)에 더하여, 항체의 Fc 부분은 면역계와 일반적으로 복합적 방식으로 상호작용하여 임의의 수의 생물학적 효과를 도출한다. 이펙터 기능, 예컨대 이뮤노글로불린의 Fc 영역은 많은 중요한 항체 기능, 예컨대 항원-의존성 세포성 세포독성 (ADCC), 보체 의존성 세포독성 (CDC), 및 항체-의존성 세포-매개 식세포작용 (ADCP)을 담당하고, 상이한 메카니즘에 의한 것이기는 하지만 표적 세포의 사멸을 발생시킨다.

[0416] 항-CD73 항체는 의도되는 용도에 대해 항체의 생물학적 활성 (존재하는 경우)에 기초하여 선택된, 상이한 Fc 영역을 포함하는 불변 도메인을 갖는 본원에 기재된 항체의 가변 도메인을 포함할 수 있다. 문헌 [Salfeld (2007) Nat. Biotechnol. 25:1369]. 인간 IgG는, 예를 들어 4종의 하위부류, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 분

류될 수 있고, 이들 각각은 Fc γ 수용체 (활성화 수용체 Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA, Fc γ RIIC (CD32); Fc γ RIIIA 및 Fc γ RIIIB (CD16) 및 억제 수용체 Fc γ RIIB) 중 1종 이상에 대한 결합, 및 보체의 제1 성분 (C1q)에 대해 고유한 프로파일을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 인간 IgG1 및 IgG3은 모든 Fc γ 수용체에 결합하고; IgG2는 Fc γ RIIA_{H131}에 결합하고, Fc γ RIIA_{R131} Fc γ RIIIA_{V158}에 보다 낮은 친화도로 결합하고; IgG4는 Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIIC, 및 Fc γ RIIIA_{V158}에 결합하고; 억제 수용체 Fc γ RIIB는 모든 다른 Fc γ 수용체보다 IgG1, IgG2 및 IgG3에 대해 더 낮은 친화도를 갖는다. 문헌 [Bruhns et al. (2009) Blood 113:3716]. 연구는 Fc γ RI가 IgG2에 결합하지 않고, Fc γ RIIIB가 IgG2 또는 IgG4에 결합하지 않는다는 것을 제시한다. Id. 일반적으로, ADCC 활성과 관련하여, 인간 IgG1 $\geq$ IgG3 $\gg$ IgG4 $\geq$ IgG2이다. 그 결과, 예를 들어, IgG2 또는 IgG4보다 IgG1 불변 도메인이 ADCC를 목적으로 하는 약물에서의 사용을 위해 선택될 수 있고; IgG3은 Fc γ RIIIA-발현 NK 세포, 단핵구, 또는 대식세포의 활성화의 경우에 선택될 수 있고; IgG4는 알레르기 환자를 탈감작시키는데 항체를 사용하고자 하는 경우에 선택될 수 있다. IgG4는 또한 모든 이펙터 기능이 결여된 항체를 목적으로 하는 경우에 선택될 수 있다.

[0417] 따라서, 본원에 기재된 항-CD73 가변 영역은 Fc, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc에 연결 (예를 들어, 공유 연결 또는 융합)될 수 있고, 이는 임의의 동종이형 또는 이소동종이형, 예를 들어, IgG1의 경우에: G1m, G1m1(a), G1m2(x), G1m3(f), G1m17(z); IgG2의 경우에: G2m, G2m23(n); IgG3의 경우에: G3m, G3m21(g1), G3m28(g5), G3m11(b0), G3m5(b1), G3m13(b3), G3m14(b4), G3m10(b5), G3m15(s), G3m16(t), G3m6(c3), G3m24(c5), G3m26(u), G3m27(v)일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1]을 참조한다. 동종이형의 선택은, 예를 들어 항-약물 항체의 형성을 최소화하기 위해 잠재적 면역원성 우려에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0418] 본원에 기재된 가변 영역은, 전형적으로 항체의 1종 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합, 및/또는 항원-의존성 세포성 세포독성을 변경시키기 위해 1종 이상의 변형을 포함하는 Fc에 연결될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 항체는 항체의 1종 이상의 기능적 특성을 변경시키기 위해 화학적으로 변형될 수 있거나 (예를 들어, 1개 이상의 화학적 모이어티가 항체에 부착될 수 있음) 또는 그의 글리코실화가 변경되도록 변형될 수 있다. 각각의 이들 실시양태가 하기에 추가로 상세하게 기재되어 있다. Fc 영역에서 잔기의 넘버링은 카바트의 EU 인덱스의 것이다. 본원에 개시된 서열 변이체는 잔기 번호에 이어 자연 발생 아미노산 대신 치환된 아미노산에 대한 언급에 의해 제공되며, 임의로 그 위치의 자연 발생 잔기가 선행된다. 다중 아미노산이 주어진 위치에 존재할 수 있는 경우에, 예를 들어 서열이 자연 발생 이소형 사이에서 상이한 경우, 또는 다중 돌연변이가 그 위치에서 치환될 수 있는 경우에, 이는 슬래시에 의해 분리된다 (예를 들어 "X/Y/Z").

[0419] 예를 들어, (a) 증가 또는 감소된 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC), (b) 증가 또는 감소된 보체 매개 세포독성 (CDC), (c) 증가 또는 감소된 C1q에 대한 친화도 및/또는 (d) 모 Fc에 비해 Fc 수용체에 대한 증가 또는 감소된 친화도를 갖는 Fc 변이체를 생성하기 위해 Fc 영역에서 변형이 이루어질 수 있다. 이러한 Fc 영역 변이체는 일반적으로 Fc 영역에서 적어도 1개의 아미노산 변형을 포함할 것이다. 아미노산 변형의 조합이 특히 바람직한 것으로 생각된다. 예를 들어, 변이체 Fc 영역은 그 안에, 예를 들어 본원에서 확인된 특정 Fc 영역 위치의 2, 3, 4, 5개 등의 치환을 포함할 수 있다. 예시적인 Fc 서열 변이체가 본원에 개시되어 있고, 또한 미국 특허 번호 5,624,821; 6,277,375; 6,737,056; 6,194,551; 7,317,091; 8,101,720; PCT 특허 공개 WO 00/42072; WO 01/58957; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 및 WO 06/020114에서 제공된다.

[0420] 이펙터 기능 감소

[0421] ADCC 활성은 Fc 영역을 변형함으로써 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, Fc 수용체에 대한 결합에 영향을 미치는 부위, 바람직하게는 샬비지 수용체 결합 부위 이외의 부위는 제거될 수 있다. 다른 실시양태에서, Fc 영역은 ADCC 부위가 제거되도록 변형될 수 있다. ADCC 부위는 관련 기술분야에 공지되어 있고; 예를 들어, IgG1 내 ADCC 부위에 관한 문헌 [Sarmay et al. (1992) Molec. Immunol. 29 (5): 633-9]을 참조한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG1의 G236R 및 L328R 변이체는 Fc γ R 결합을 효과적으로 제거한다. 문헌 [Horton et al. (2011) J. Immunol. 186:4223 및 Chu et al. (2008) Mol. Immunol. 45:3926]. 다른 실시양태에서, Fc γ R에 대해 감소된 결합을 갖는 Fc는 아미노산 치환 L234A, L235E 및 G237A를 포함하였다. 문헌 [Gross et al. (2001) Immunity 15:289].

[0422] CDC 활성도 또한 Fc 영역을 변형함으로써 감소될 수 있다. IgG1 위치 D270, K322, P329 및 P331에서의 돌연변이, 특히 알려진 돌연변이 D270A, K322A, P329A 및 P331A는 상응하는 항체가 C1q에 결합하고 보체를 활성화시키

는 능력을 유의하게 감소시킨다. 문헌 [Idusogie et al. (2000) J. Immunol. 164:4178]; WO 99/51642. IgG1의 위치 331의 변형 (예를 들어 P331S)은 보체 결합을 감소시키는 것으로 제시된 바 있다. 문헌 [Tao et al. (1993) J. Exp. Med. 178:661 및 Canfield & Morrison (1991) J. Exp. Med. 173:1483]. 또 다른 예에서, 아미노산 위치 231 내지 239 내의 1개 이상의 아미노산 잔기가 변경되고, 이에 의해 항체가 보체를 고정하는 능력이 감소된다. WO 94/29351.

[0423] 일부 실시양태에서, 감소된 보체 고정을 갖는 Fc는 아미노산 치환 A330S 및 P331S를 갖는다. 문헌 [Gross et al. (2001) Immunity 15:289].

[0424] 이펙터 기능을 전적으로 회피하고자 하는 경우, 예를 들어 항원 결합 단독이 목적하는 치료 이익을 생성하는데 충분하고 이펙터 기능은 단지 목적하지 않은 부작용만을 야기하는 (또는 그의 위험을 증가시키는) 경우의 사용을 위해, IgG4 항체가 사용될 수 있거나, 또는 Fc 영역이 결여된 항체 또는 단편 또는 그의 실질적인 부분이 고안될 수 있거나, 또는 글리코실화를 전적으로 제거하기 위해 Fc가 돌연변이될 수 있다 (예를 들어 N297A). 대안적으로, 이펙터 기능이 없고, Fc γ R에 결합하는 능력이 결여되고 (IgG2와 같이), 보체를 활성화시킬 수 없는 (IgG4와 같이) 인간 IgG2 (C_H1 도메인 및 힌지 영역) 및 인간 IgG4 (C_H2 및 C_H3 도메인)의 하이브리드 구축물이 생성된 바 있다. 문헌 [Rother et al. (2007) Nat. Biotechnol. 25:1256]. 또한 문헌 [Mueller et al. (1997) Mol. Immunol. 34:441; Labrijn et al. (2008) Curr. Op. Immunol. 20:479] (일반적으로 이펙터 기능을 감소시키기 위한 Fc 변형을 논의함)을 참조한다.

[0425] 다른 실시양태에서, 항체의 모든 이펙터 기능(들)을 감소시키기 위해 Fc 영역은 적어도 1개의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경된다. 예를 들어, 항체가 이펙터 리간드에 대해 감소된 친화도를 갖지만 모 항체의 항원-결합 능력은 보유하도록, 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택된 1개 이상의 아미노산이 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 이펙터 리간드는, 예를 들어 Fc 수용체 (잔기 234, 235, 236, 237, 297) 또는 보체의 C1 성분 (잔기 297, 318, 320, 322)일 수 있다. 미국 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260 (둘 다 Winter et al.).

[0426] WO 88/007089는 Fc γ RI에 대한 결합을 감소시켜 ADCC를 감소시키거나 (234A; 235E; 236A; G237A) 또는 보체 성분 C1q에 대한 결합을 차단하여 CDC를 제거하기 위한 (E318A 또는 V/K320A 및 K322A/Q) IgG Fc 영역에서의 변형을 제안하였다. 또한, 문헌 [Duncan & Winter (1988) Nature 332:563; Chappel et al. (1991) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 88:9036; 및 Sondermann et al. (2000) Nature 406:267] (Fc γ RIII 결합에 대한 이들 돌연변이의 효과를 논의함)을 참조한다.

[0427] 이펙터 기능을 감소시키는 Fc 변형은 또한 위치 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325, 및 328에서의 치환, 삽입, 및 결실, 예컨대 234G, 235G, 236R, 237K, 267R, 269R, 325L, 및 328R을 포함한다. Fc 변이체는 236R/328R을 포함할 수 있다. Fc γ R 및 보체 상호작용을 감소시키기 위한 다른 변형은 치환 297A, 234A, 235A, 237A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331 S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P, 및 234V를 포함한다. 이들 및 다른 변형이 문헌 [Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 20:685-691]에서 검토된다. IgG 잔기를 위치 233 - 236 및 327 - 331 중 1개 이상에서, 예컨대 IgG1에서 E233P, L234V, L235A, 임의로 G236 Δ , A327G, A330S 및 P331S; IgG4에서 E233P, F234V, L235A, 임의로 G236 Δ ; 및 IgG2에서 A330S 및 P331S로 돌연변이시킴으로써, 네오나탈 FcR 결합은 유지하면서 (반감기는 유지하면서) 이펙터 기능 (ADCC 및 보체 활성화 둘 다)을 감소시킬 수 있다. 문헌 [Armour et al. (1999) Eur. J. Immunol. 29:2613]; WO 99/58572를 참조한다. 이펙터 기능을 감소시키는 다른 돌연변이는 IgG1에서 L234A 및 L235A (Alegre et al. (1994) Transplantation 57:1537); IgG2에서 V234A 및 G237A (Cole et al. (1997) J. Immunol. 159:3613; 또한 미국 특허 번호 5,834,597 참조); 및 IgG4의 경우에 S228P 및 L235E (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925)를 포함한다. 인간 IgG1에서 이펙터 기능을 감소시키기 위한 돌연변이의 또 다른 조합은 L234F, L235E 및 P331S를 포함한다. 문헌 [Oganesyan et al. (2008) Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 64:700]. 일반적으로 문헌 [Labrijn et al. (2008) Curr. Op. Immunol. 20:479]을 참조한다. Fc (IgG1) 융합 단백질 (아바타셉트)과 관련하여 이펙터 기능을 감소시키는 것으로 발견된 추가의 돌연변이는 C226S, C229S 및 P238S (EU 잔기 넘버링)이다. 문헌 [Davis et al. (2007) J. Immunol. 34:2204].

[0428] 감소된 ADCC 및/또는 CDC를 갖는 다른 Fc 변이체는 문헌 [Glaesner et al. (2010) Diabetes Metab. Res. Rev. 26:287 (IgG4에서 ADCC 및 ADCP를 감소시키기 위한 F234A 및 L235A); Hutchins et al. (1995) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 92:11980 (IgG4에서의 F234A, G237A 및 E318A); An et al. (2009) MAbs 1:572 및 미국 특허 출원 공개 2007/0148167 (IgG2에서의 H268Q, V309L, A330S 및 P331S); McEarchern et al. (2007) Blood

109:1185 (IgG1에서의 C226S, C229S, E233P, L234V, L235A); Vafa et al. (2014) Methods 65:114 (IgG2에서의 V234V, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S)]에 개시되어 있다.

[0429] 특정 실시양태에서, 이펙터 기능을 본질적으로 갖지 않는, 즉 Fc γ R에 대한 감소된 결합 및 감소된 보체 고정을 갖는 Fc가 선택된다. 무이펙터인 예시적인 Fc, 예를 들어, IgG1 Fc는 하기 5종의 돌연변이: L234A, L235E, G237A, A330S 및 P331S를 포함한다. 문헌 [Gross et al. (2001) Immunity 15:289]. 이들 돌연변이를 포함하는 예시적인 중쇄는 서열 목록에 제시되어 있고, 표 37에 상세화되어 있다. 이들 5종의 치환은 또한 글리코실화를 제거하기 위해 N297A와 조합될 수 있다.

[0430] 이펙터 기능 증진

[0431] 대안적으로, Fc 영역을 변형하는 것에 의해 ADCC 활성이 증가될 수 있다. ADCC 활성과 관련하여, 인간 IgG1 $\geq$ IgG3 $\gg$ IgG4 $\geq$ IgG2이므로, IgG2 또는 IgG4보다 IgG1 불변 도메인이 ADCC가 목적되는 약물에서의 사용을 위해 선택될 수 있다. 대안적으로, 항체 의존성 세포성 세포독성 (ADCC)을 증가시키고/거나 Fc γ 수용체에 대한 친화도를 증가시키기 위해 Fc 영역은 하기 위치: 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 315, 320, 322, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 433, 434, 435, 436, 437, 438 또는 439에서 1개 이상의 아미노산을 변형함으로써 변형될 수 있다. WO 2012/142515를 참조하고; 또한 WO 00/42072를 참조한다. 예시적인 치환은 236A, 239D, 239E, 268D, 267E, 268E, 268F, 324T, 332D, 및 332E를 포함한다. 예시적인 변이체는 239D/332E, 236A/332E, 236A/239D/332E, 268F/324T, 267E/268F, 267E/324T, 및 267E/268F/324T를 포함한다. 예를 들어, G236A 변이체를 포함하고 임의로 I332E와 조합될 수 있는 인간 IgG1Fc는 Fc γ IIA / Fc γ IIB 결합 친화도 비를 대략 15-배 증가시키는 것으로 제시된 바 있다. 문헌 [Richards et al. (2008) Mol. Cancer Therap. 7:2517; Moore et al. (2010) mAbs 2:181]. Fc γ R 및 보체 상호작용을 증진시키기 위한 다른 변형은 치환 298A, 333A, 334A, 326A, 247I, 339D, 339Q, 280H, 290S, 298D, 298V, 243L, 292P, 300L, 396L, 305I, 및 396L을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들 및 다른 변형이 문헌 [Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 20:685-691]에 검토되어 있다. 구체적으로, ADCC 및 CDC 둘 다는 IgG1의 위치 E333에서의 변화, 예를 들어 E333A에 의해 증진될 수 있다. 문헌 [Shields et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591]. IgG1에서 이펙터 기능을 증진시키기 위한 P247I 및 A339D/Q 돌연변이의 사용이 WO 2006/020114에 개시되어 있고, D280H, K290S $\pm$ S298D/V가 WO 2004/074455에 개시되어 있다. K326A/W 및 E333A/S 변이체는 인간 IgG1에서, 및 E333S는 IgG2에서 이펙터 기능을 증가시키는 것으로 제시된 바 있다. 문헌 [Idusogie et al. (2001) J. Immunol. 166:2571].

[0432] 구체적으로, Fc γ R1, Fc γ R2, Fc γ R3 및 FcRn에 대한 인간 IgG1 상의 결합 부위가 맵핑되어 있고, 개선된 결합을 갖는 변이체가 기재되어 있다. 문헌 [Shields et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604]. 조합 돌연변이체 T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A 및 S298A/E333A/K334A를 포함한 위치 256, 290, 298, 333, 334 및 339에서의 특정 돌연변이가 Fc γ R3에 대한 결합을 개선시키는 것으로 제시되었다 (증진된 Fc γ R3IIa 결합 및 ADCC 활성을 가짐). S239D/I332E 및 S239D/I332E/A330L 돌연변이를 갖는 변이체를 포함한, Fc γ R3IIa에 대해 강력하게 증진된 결합을 갖는 다른 IgG1 변이체가 확인된 바 있고, 이는 시노몰구스 원숭이에서 Fc γ R3IIa에 대한 친화도에서의 최고의 증가, Fc γ R3IIb 결합에서의 감소, 및 강력한 세포독성 활성을 제시하였다. 문헌 [Lazar et al.(2006) Proc. Nat'l Acad Sci. (USA) 103:4005; Awan et al. (2010) Blood 115:1204; Desjarlais & Lazar (2011) Exp. Cell Res. 317:1278]. 항체 예컨대 알렘투주맵 (CD52-특이적), 트라스투주맵 (HER2/neu-특이적), 리툭시맵 (CD20-특이적), 및 세투시맵 (EGFR-특이적) 내로 삼중 돌연변이를 도입한 것은 시험관내 매우 증진된 ADCC 활성으로 해석되었고, S239D/I332E 변이체는 원숭이에서 B 세포를 고갈시키는 증진된 능력을 제시하였다. 문헌 [Lazar et al.(2006) Proc. Nat'l Acad Sci. (USA) 103:4005]. 또한, B 세포 악성 종양 및 유방암 모델에서 인간 Fc γ R3IIa를 발현하는 트랜스제닉 마우스에서 Fc γ R3IIa에 대한 증진된 결합 및 병행하여 증진된 ADCC 활성을 나타내는 L235V, F243L, R292P, Y300L, V305I 및 P396L 돌연변이를 함유하는 IgG1 돌연변이체가 확인된 바 있다. 문헌 [Stavenhagen et al. (2007) Cancer Res. 67:8882; 미국 특허 번호 8,652,466; Nordstrom et al. (2011) Breast Cancer Res. 13:R123].

[0433] 상이한 IgG 이소형은 또한 차등 CDC 활성을 나타낸다 (IgG3>IgG1>>IgG2 $\approx$ IgG4). 문헌 [Dangl et al. (1988) EMBO J. 7:1989]. 증진된 CDC를 목적으로 하는 사용을 위해, C1q에 대한 결합을 증가시키는 돌연변이를 도입하는 것이 또한 가능하다. 보체를 동원하는 능력 (CDC)은 보체 캐스케이드의 제1 성분인 C1q에 대한 결합을 증가

시키기 위한 IgG2 내 K326 및/또는 E333에서의 돌연변이, 예컨대 K326W (ADCC 활성을 감소시킴) 및 E333S에 의해 증진될 수 있다. 문헌 [Idusogie et al. (2001) J. Immunol. 166:2571]. 인간 IgG1 내로 S267E / H268F / S324T를 (단독으로 또는 임의의 조합으로) 도입하는 것은 C1q 결합을 증진시킨다. 문헌 [Moore et al. (2010) mAbs 2:181]. 문헌 [Natsume et al. (2008) Cancer Res. 68:3863 (그 안의 도 1)]의 IgG1/IgG3 하이브리드 이소형 항체 "113F"의 Fc 영역은 또한 증진된 CDC를 부여한다. 또한, 문헌 [Michaelsen et al. (2009) Scand. J. Immunol. 70:553 및 Redpath et al. (1998) Immunology 93:595]을 참조한다.

[0434] 이펙터 기능을 증가 또는 감소시킬 수 있는 추가의 돌연변이가 문헌 [Dall'Acqua et al. (2006) J. Immunol. 177:1129]에 개시되어 있다. 또한 문헌 [Carter (2006) Nat. Rev. Immunol. 6:343; Presta (2008) Curr. Op. Immunol. 20:460]을 참조한다.

[0435] 또한 억제 수용체 FcγRIIb에 대한 친화도를 증진시키는 Fc 변이체가 예를 들어 아포토시스-유도 또는 아주반트 활성을 증진시키기 위해 사용될 수 있다. 문헌 [Li & Ravetch (2011) Science 333:1030; Li & Ravetch (2012) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 109:10966; 미국 특허 출원 공개 2014/0010812]. 이러한 변이체는 예를 들어 B 세포 및 단핵구를 포함한 FcγRIIb⁺ 세포와 관련된 면역조정 활성을 항체에게 제공할 수 있다. 한 실시양태에서, Fc 변이체는 1종 이상의 활성화 수용체에 비해 FcγRIIb에 대해 선택적으로 증진된 친화도를 제공한다. FcγRIIb에 대한 결합을 변경시키기 위한 변형은 EU 인덱스에 따라 234, 235, 236, 237, 239, 266, 267, 268, 325, 326, 327, 328, 및 332로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에서의 1종 이상의 변형을 포함한다. FcγRIIb 친화도를 증진시키기 위한 예시적인 치환은 234D, 234E, 234F, 234W, 235D, 235F, 235R, 235Y, 236D, 236N, 237D, 237N, 239D, 239E, 266M, 267D, 267E, 268D, 268E, 327D, 327E, 328F, 328W, 328Y, 및 332E를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 치환은 235Y, 236D, 239D, 266M, 267E, 268D, 268E, 328F, 328W, 및 328Y를 포함한다. FcγRIIb에 대한 결합을 증진시키기 위한 다른 Fc 변이체는 235Y/267E, 236D/267E, 239D/268D, 239D/267E, 267E/268D, 267E/268E, 및 267E/328F를 포함한다. 구체적으로, 인간 IgG1의 S267E + L328F 이중 변이체를 포함한 S267E, G236D, S239D, L328F 및 I332E 변이체는 억제 FcγRIIb 수용체에 대한 친화도를 특이적으로 증진시키는데 있어서 특히 가치있다. 문헌 [Chu et al. (2008) Mol. Immunol. 45:3926; 미국 특허 출원 공개 2006/024298; WO 2012/087928]. (FcγRIIa^{R131}과 구별되는 바와 같은) FcγRIIb에 대한 증진된 특이성은 P238D 치환을 부가함으로써 획득될 수 있다. Mimoto et al. (2013) Protein. Eng. Des. & Selection 26:589; WO 2012/115241.

[0436] 특정 실시양태에서, 항체는 그의 생물학적 반감기를 증가시키기 위해 변형된다. 다양한 접근법이 가능하다. 예를 들어, 이는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합 친화도를 증가시킴으로 이루어질 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 미국 특허 번호 5,869,046 및 6,121,022 (Presta et al.)에 기재된 바와 같이 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개의 루프로부터 취해진 셀비지 수용체 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경된다. FcRn에 대한 결합을 증가시키고/거나 약동학적 특성을 개선시키는 다른 예시적인 Fc 변이체는, 예를 들어 259I, 308F, 428L, 428M, 434S, 434H, 434F, 434Y, 및 434M을 포함한 위치 259, 308, 및 434에서의 치환을 포함한다. FcRn에 대한 Fc 결합을 증가시키는 다른 변이체는 250E, 250Q, 428L, 428F, 250Q/428L (Hinton et al., 2004, J. Biol. Chem. 279(8): 6213-6216, Hinton et al. 2006 Journal of Immunology 176:346-356), 256A, 272A, 305A, 307A, 311A, 312A, 378Q, 380A, 382A, 434A (Shields et al., Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(9):6591-6604), 252F, 252Y, 252W, 254T, 256Q, 256E, 256D, 433R, 434F, 434Y, 252Y/254T/256E, 433K/434F/436H (Dall'Acqua et al. Journal of Immunology, 2002, 169:5171-5180, Dall'Acqua et al., 2006, Journal of Biological Chemistry 281:23514-23524)를 포함한다. 미국 특허 번호 8,367,805를 참조한다.

[0437] IgG Fc에서 특정 보존된 잔기 (I253/H310/Q311/H433/N434)의 변형, 예컨대 N434A 변이체 (Yeung et al. (2009) J. Immunol. 182:7663)는 FcRn 친화도를 증가시키는 방식으로 제안된 바 있고, 이에 따라 순환 중 항체의 반감기가 증가된다. WO 98/023289. M428L 및 N434S를 포함하는 조합 Fc 변이체는 FcRn 결합을 증가시키고 혈청 반감기를 최대 5-배 증가시키는 것으로 제시된 바 있다. 문헌 [Zalevsky et al. (2010) Nat. Biotechnol. 28:157]. T307A, E380A 및 N434A 변형을 포함하는 조합 Fc 변이체는 또한 IgG1 항체의 반감기를 연장시킨다. 문헌 [Petkova et al. (2006) Int. Immunol. 18:1759]. 또한, M252Y/M428L, M428L/N434H, M428L/N434F, M428L/N434Y, M428L/N434A, M428L/N434M, 및 M428L/N434S 변이체를 포함하는 조합 Fc 변이체가 반감기를 연장시키는 것으로 또한 제시된 바 있다. WO 2009/086320.

[0438] 추가로, M252Y, S254T 및 T256E를 포함하는 조합 Fc 변이체는 반감기를 거의 4-배 증가시킨다. 문헌 [Dall'Acqua et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:23514]. 증가된 FcRn 친화도 및 감소된 pH 의존성을 제공하는

관련 IgG1 변형 (M252Y / S254T / T256E / H433K / N434F)이 FcRn에 대한 다른 항체의 결합을 방지하기 위한 경쟁자로서 사용하기 위해 IgG1 구축물 ("MST-HN Abdeg")을 생성하는데 사용된 바 있고, 이는 다른 항체, 내인성 IgG (예를 들어 자가면역 설정에서) 또는 또 다른 외인성 (치료) mAb의 증가된 클리어런스를 발생시킨다. 문헌 [Vaccaro et al. (2005) Nat. Biotechnol. 23:1283; WO 2006/130834].

[0439] FcRn 결합을 증가시키기 위한 다른 변형이 문헌 [Yeung et al. (2010) J. Immunol. 182:7663-7671; 6,277,375; 6,821,505; WO 97/34631; WO 2002/060919]에 기재되어 있다.

[0440] 특정 실시양태에서, FcRn 결합을 증가시키고, 잠재적으로 반감기를 증가시키기 위해 하이브리드 IgG 이소형이 사용될 수 있다. 예를 들어, CH2 및/또는 CH3 영역 내 IgG1 위치를 2종의 이소형이 상이한 위치에서의 IgG3으로부터의 아미노산으로 치환함으로써 IgG1/IgG3 하이브리드 변이체를 구축할 수 있다. 따라서 1종 이상의 치환, 예를 들어, 274Q, 276K, 300F, 339T, 356E, 358M, 384S, 392N, 397M, 422I, 435R, 및 436F를 포함하는 하이브리드 변이체 IgG 항체가 구축될 수 있다. 본원에 기재된 다른 실시양태에서, CH2 및/또는 CH3 영역 내 IgG2 위치를 2종의 이소형이 상이한 위치에서의 IgG1으로부터의 아미노산으로 치환함으로써 IgG1/IgG2 하이브리드 변이체를 구축할 수 있다. 따라서 1종 이상의 치환, 예를 들어, 하기 아미노산 치환 중 1종 이상: 233E, 234L, 235L, -236G (위치 236에서의 글리신의 삽입을 지칭함), 및 327A를 포함하는 하이브리드 변이체 IgG 항체가 구축될 수 있다. 미국 특허 번호 8,629,113을 참조한다. 보고된 바로는 혈청 반감기를 증가시키고 발현을 개선시킨 IgG1/IgG2/IgG4 서열의 하이브리드가 생성된 바 있다. 미국 특허 번호 7,867,491 (그 안의 서열 번호 18).

[0441] 본 발명의 항체의 혈청 반감기는 또한 PEG화에 의해 증가될 수 있다. 항체는, 예를 들어 항체의 생물학적 (예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키기 위해 PEG화될 수 있다. 항체를 PEG화하기 위해, 항체 또는 그의 단편을 전형적으로 1개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 기가 항체 또는 항체 단편에 부착되도록 하는 조건 하에 PEG 시약, 예컨대 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 반응시킨다. 바람직하게는, PEG화는 반응성 PEG 분자 (또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응을 통해 수행된다. 본원에 사용된 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 다른 단백질을 유도체화하기 위해 사용되는 임의의 형태의 PEG, 예컨대 모노 (C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드를 포괄하는 것으로 의도된다. 특정 실시양태에서, PEG화되는 항체는 비-글리코실화된 항체이다. 단백질을 PEG화하는 방법은 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 본원에 기재된 항체에 적용될 수 있다. 예를 들어, EP 0154316 (Nishimura et al.) 및 EP 0401384 (Ishikawa et al.)를 참조한다.

[0442] 대안적으로, 일부 상황 하에 본 발명의 항체의 반감기를 증가시키기 보다는 감소시키는 것이 바람직할 수 있다. 인간 IgG1의 Fc에서의 I253A (Hornick et al. (2000) J. Nucl. Med. 41:355) 및 H435A/R, I253A 또는 H310A (Kim et al. (2000) Eur. J. Immunol. 29:2819)와 같은 변형은 FcRn 결합을 감소시켜, 신속한 클리어런스가 바람직한 상황, 예컨대 의학 영상화에서의 사용을 위해 반감기를 감소 (클리어런스를 증가)시킬 수 있다. 또한 문헌 [Kenanova et al. (2005) Cancer Res. 65:622]을 참조한다. 클리어런스를 증진시키기 위한 다른 수단은 본 발명의 항원 결합 도메인을 FcRn에 결합하는 능력이 결여된 항체 단편, 예컨대 Fab 단편으로서 포맷하는 것을 포함한다. 이러한 변형은 항체의 순환 반감기를 2주 정도로부터 수시간까지 감소시킬 수 있다. 항체 단편의 선택적 PEG화는 이어서, 필요한 경우에 항체 단편의 반감기를 미세-조정 (증가)하기 위해 사용될 수 있다. 문헌 [Chapman et al. (1999) Nat. Biotechnol. 17:780]. 항체 단편은 또한, 예를 들어 융합 단백질 구축물에서 인간 혈청 알부민에 융합되어 반감기를 증가시킬 수 있다. 문헌 [Yeh et al. (1992) Proc. Nat'l Acad. Sci. 89:1904]. 대안적으로, 본 발명의 제1 항원 결합 도메인 및 인간 혈청 알부민 (HSA)에 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 갖는 이중특이적 항체가 구축될 수 있다. 국제 특허 출원 공개 WO 2009/127691 및 그 안에서 인용된 특허 참고문헌을 참조한다. 대안적으로, 특화된 폴리펩티드 서열, 예를 들어 "XTEN" 폴리펩티드 서열이 항체 단편에 부가되어 반감기를 증가시킬 수 있다. 문헌 [Schellenberger et al. (2009) Nat. Biotechnol. 27:1186; 국제 특허 출원 공개 WO 2010/091122].

[0443] 추가의 Fc 변이체

[0444] IgG4 불변 도메인을 사용하는 경우에, 통상적으로 치환 S228P를 포함하는 것이 바람직하고, 이는 IgG1의 힌지 서열을 모방하여 예를 들어 치료될 환자에서 치료 항체와 내인성 IgG4 사이의 Fab-아암 교환을 감소시킴으로써 IgG4 분자를 안정화시킨다. 문헌 [Labriijn et al. (2009) Nat. Biotechnol. 27:767; Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925].

[0445] IgG1 구축물의 힌지 내의 잠재적인 프로테아제 절단 부위는 D221G 및 K222S 변형에 의해 제거될 수 있고, 이는

항체의 안정성을 증가시킨다. WO 2014/043344.

- [0446] Fc 변이체의 그의 리간드 (Fc 수용체)에 대한 친화도 및 결합 특성은 평형 방법 (예를 들어, 효소-연결된 면역 흡착 검정 (ELISA) 또는 방사선면역검정 (RIA)) 또는 동역학적 (예를 들어, 비아코어® SPR 분석), 및 다른 방법 예컨대 간접 결합 검정, 경쟁적 억제 검정, 형광 공명 에너지 전달 (FRET), 겔 전기영동 및 크로마토그래피 (예를 들어, 겔 여과)를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 관련 기술분야에 공지된 다양한 시험관내 검정 방법 (생화학적 또는 면역학적 기반 검정)에 의해 결정될 수 있다. 이들 및 다른 방법은 검사되는 성분 중 1종 이상에 대한 표지를 이용하고/거나, 발색, 형광, 발광, 또는 동위원소 표지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 검출 방법을 사용할 수 있다. 결합 친화도 및 동역학의 상세한 설명은 문헌 [Paul, W. E., ed., *Fundamental Immunology*, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)]에서 찾아볼 수 있으며, 이는 항체-면역원 상호작용에 초점을 맞춘다.
- [0447] 또 다른 실시양태에서, 이펙터 기능을 증가 또는 감소시키기 위해 항체의 글리코실화가 변형된다. 예를 들어, 위치 297에서의 보존된 아스파라긴 잔기를 돌연변이시키고 (예를 들어 N297A), 이에 따라 보체 및 Fc γ RI 결합을 무효화함으로써 모든 이펙터 기능이 결여된 비-글리코실화 항체를 제조할 수 있다. 문헌 [Bolt et al. (1993) *Eur. J. Immunol.* 23:403]. 또한 문헌 [Tao & Morrison (1989) *J. Immunol.* 143:2595 (위치 297에서 글리코실화를 제거하기 위해 IgG1에서 N297Q를 사용함)]을 참조한다.
- [0448] 비-글리코실화 항체는 일반적으로 이펙터 기능이 결여되어 있지만, 그러한 기능을 회복시키기 위해 돌연변이를 도입할 수 있다. 비-글리코실화 항체, 예를 들어 N297A/C/D/ 또는 H 돌연변이로부터 생성되거나 또는 단백질을 글리코실화하지 않는 시스템 (예를 들어 이. 콜라이(*E. coli*))에서 생산된 것은 Fc γ R 결합을 회복시키기 위해 추가로, 예를 들어 S298G 및/또는 T299A/G/ 또는 H (WO 2009/079242), 또는 E382V 및 M428I (Jung et al. (2010) *Proc. Nat'l Acad. Sci (USA)* 107:604)로 돌연변이될 수 있다.
- [0449] 추가적으로, 증진된 ADCC를 갖는 항체는 글리코실화를 변경함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 중쇄 Asn297-연결된 올리고사카라이드로부터의 푸코스의 제거는 Fc γ RIIIa에 대한 개선된 결합에 기초하여, ADCC를 증진시키는 것으로 제시된 바 있다. 문헌 [Shields et al. (2002) *JBC* 277:26733; Niwa et al. (2005) *J. Immunol. Methods* 306: 151; Cardarelli et al. (2009) *Clin. Cancer Res.*15:3376 (MDX-1401); Cardarelli et al. (2010) *Cancer Immunol. Immunotherap.* 59:257 (MDX-1342)]. 이러한 낮은 푸코스 항체는, 예를 들어, 푸코실 트랜스퍼라제 (FUT8)가 결여된 녹아웃 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 (Yamane-Ohnuki et al. (2004) *Biotechnol. Bioeng.* 87:614), 또는 비-푸코실화 항체를 생성하는 다른 세포에서 생산될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Zhang et al. (2011) *mAbs* 3:289 및 Li et al. (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:210 (둘 다 당조작된 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*))에서의 항체 생산을 기재함.); Mossner et al. (2010) *Blood* 115:4393; Shields et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733; Shinkawa et al. (2003) *J. Biol. Chem.* 278:3466; EP 1176195B1]을 참조한다. ADCC는 또한 PCT 공개 WO 03/035835에 기재된 바와 같이 증진될 수 있고, 이는 푸코스를 Asn(297)-연결된 탄수화물에 부착시키는 감소된 능력을 갖는 변이체 CHO 세포주, Lec13의 사용을 개시하며, 이는 또한 그러한 숙주 세포에서 발현되는 항체의 저푸코실화를 발생시킨다 (또한 문헌 [Shields, R.L. et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740] 참조). 대안적으로, 푸코스가 항체의 탄수화물 내로 혼입되는 것을 억제하기 위해 푸코스 유사체가 항체 생산 동안 배양 배지에 첨가될 수 있다. WO 2009/135181.
- [0450] 항체-연결된 올리고사카라이드에서 양분성 GlcNac 구조를 증가시키는 것은 또한 ADCC를 증진시킨다. PCT 공개 WO 99/54342 (Umana et al.)는 당단백질-변형 글리코실 트랜스퍼라제 (예를 들어, 베타(1,4)-N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III (GnTIII))를 발현하도록 조작된 세포주를 기재하며, 조작된 세포주에서 발현된 항체는 증가된 양분성 GlcNac 구조를 나타내고, 이는 항체의 증가된 ADCC 활성을 발생시킨다 (또한 문헌 [Umana et al. (1999) *Nat. Biotech.* 17:176-180] 참조).
- [0451] 갈락토스, 시알산, 푸코스 및 크실로스 잔기 (소위 GNGN 당형태)가 없고, 증진된 ADCC 및 ADCP, 감소된 CDC를 나타내는 추가의 글리코실화 변이체, 뿐만 아니라 시알산, 푸코스 및 크실로스 (소위 G1/G2 당형태)가 없고, 증진된 ADCC, ADCP 및 CDC를 나타내는 다른 것이 개발되었다. 미국 특허 출원 공개 번호 2013/0149300. 이들 글리코실화 패턴을 갖는 항체는 내인성 크실로실 및 푸코실 트랜스퍼라제 유전자가 녹-아웃된 유전자 변형된 엔. 벤타미아나(*N. benthamiana*) 식물에서 임의로 생산된다.
- [0452] 당조작은 또한 Fc 영역의 Asn297에 부착된 탄수화물 쇄의 α 2,6 시알릴 함량을 변화시킴으로써 IgG 구축물의 항염증 특성을 변형하는데 사용될 수 있고, 여기서 α 2,6 시알릴화 형태의 증가된 비율은 증진된 항염증 효과를 발생시킨다. 문헌 [Nimmerjahn et al. (2008) *Ann. Rev. Immunol.* 26:513]을 참조한다. 반대로, α 2,6 시알

릴화 탄수화물을 갖는 항체의 비율의 감소는 항염증 특성을 원치않는 경우에 유용할 수 있다. 예를 들어 $\alpha 2,6$ 시알릴화 형태의 선택적 정제에 의해 또는 효소적 변형에 의해 항체의 $\alpha 2,6$ 시알릴화 함량을 변형하는 방법이 미국 특허 출원 공개 번호 2008/0206246에서 제공된다. 다른 실시양태에서, $\alpha 2,6$ 시알릴화의 영향을 모방하기 위해, 예를 들어 F241A 변형을 포함시키는 것에 의해 Fc 영역의 아미노산 서열이 변형될 수 있다. WO 2013/095966.

[0453] VIII. 항체 물리적 특성

[0454] 본원에 기재된 항체는 경쇄 또는 중쇄 가변 영역에 1개 이상의 글리코실화 부위를 함유할 수 있다. 이러한 글리코실화 부위는 변경되는 항원 결합으로 인해 항체의 증가한 면역원성 또는 항체의 pK 변경을 발생시킬 수 있다 (Marshall et al (1972) Annu Rev Biochem 41:673-702; Gala and Morrison (2004) J. Immunol 172:5489-94; Wallick et al (1988) J Exp Med 168:1099-109; Spiro (2002) Glycobiology 12:43R-56R; Parekh et al (1985) Nature 316:452-7; Mimura et al. (2000) Mol Immunol 37:697-706). 글리코실화는 N-X-S/T 서열을 함유하는 모티프에서 일어나는 것으로 공지되어 있다. 일부 경우에, 가변 영역 글리코실화를 함유하지 않는 항-CD73 항체를 갖는 것이 바람직하다. 이것은 가변 영역 내에 글리코실화 모티프를 함유하지 않는 항체를 선택하거나, 또는 글리코실화 영역 내의 잔기를 돌연변이시킴으로써 달성될 수 있다.

[0455] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 아스파라긴 이성질현상 부위를 함유하지 않는다. 아스파라긴의 탈아미드화는 N-G 또는 D-G 서열 상에서 일어날 수 있고, 이는 폴리펩티드 쇄 내에 킹크를 도입할 수 있고 그의 안정성을 감소시킬 수 있는 이소아스파르트산 잔기의 생성을 발생시킬 수 있다 (이소아스파르트산 효과). 예를 들어, 아미노산 서열 Asp-Gly가 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열에 존재하는 경우에, 서열은 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열로 치환된다. 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 6에 제시된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열을 포함하지만, 여기서 Asp-Gly 서열 (VILYDGSNKYYPD SVKG; 서열식별번호: 6) 내의 Asp 또는 Gly는 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열, 예를 들어 Asp-Ser 또는 Ser-Gly 서열로 대체된다.

[0456] 각각의 항체는 고유한 등전점 (pI)을 가질 것이고, 이는 일반적으로 6 내지 9.5의 pH 범위에 해당한다. IgG1 항체에 대한 pI는 전형적으로 7-9.5의 pH 범위에 해당하고, IgG4 항체에 대한 pI는 전형적으로 6-8의 pH 범위에 해당한다. 정상 범위를 벗어난 pI를 갖는 항체는 생체내 조건 하에 약간의 언폴딩 및 불안정성을 가질 수 있다는 의견이 존재한다. 따라서, 정상 범위에 해당하는 pI 값을 함유하는 항-CD73 항체를 갖는 것이 바람직하다. 이것은 정상 범위 내의 pI를 갖는 항체를 선택하거나 또는 하전된 표면 잔기를 돌연변이시킴으로써 달성될 수 있다.

[0457] 각각의 항체는 특징적인 용융 온도를 가질 것이고, 용융 온도가 높을수록 생체내에서 보다 큰 전체적인 안정성을 나타낸다 (Krishnamurthy R and Manning M C (2002) Curr Pharm Biotechnol 3:361-71). 일반적으로, T_{m1} (초기 언폴딩 온도)은 60°C 초과, 바람직하게는 65°C 초과, 보다 더 바람직하게는 70°C 초과인 것이 바람직하다. 항체의 용점은 시차 주사 열량측정 (Chen et al (2003) Pharm Res 20:1952-60; Ghirlando et al (1999) Immunol Lett 68:47-52) 또는 원형 이색성 (Murray et al. (2002) J. Chromatogr Sci 40:343-9)을 사용하여 측정될 수 있다.

[0458] 바람직한 실시양태에서, 신속하게 분해되지 않는 항체가 선택된다. 항체의 분해는 모세관 전기영동 (CE) 및 MALDI-MS (Alexander A J and Hughes D E (1995) Anal Chem 67:3626-32)를 사용하여 측정될 수 있다.

[0459] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 원치않는 면역 반응 및/또는 변경된 또는 바람직하지 않은 약동학적 특성의 촉발로 이어질 수 있는 응집 효과를 최소로 갖는 항체가 선택된다. 일반적으로, 응집이 25% 이하, 바람직하게는 20% 이하, 보다 더 바람직하게는 15% 이하, 보다 더 바람직하게는 10% 이하, 및 보다 더 바람직하게는 5% 이하인 항체가 허용된다. 응집은 크기-배제 칼럼 (SEC), 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 광 산란을 포함한 여러 기술에 의해 측정될 수 있다.

[0460] IX. 항체를 조작하는 방법

[0461] 상기 논의된 바와 같이, 본원에 개시된 V_H 및 V_L 서열을 갖는 항-CD73 항체는 V_H 및/또는 V_L 서열, 또는 그에 부속된 불변 영역(들)을 변형시킴으로써 새로운 항-CD73 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체, 예를 들어 CD73.4, 11F11, 4C3, 4D4, 10D2, 11A6, 24H2, 5F8, 6E11 및/또는 7A11의 구조적 특색은 본원에 기재된 항체의 적어도 1종의 기능적 특성, 예컨대 인간 CD73 및 시노물구스 CD73에 대한 결합을 보유하는 구조적으로 관련된 항-CD73 항체를 생성하는데 사용된다. 예를 들

어, 11F11, 4C3, 4D4, 10D2, 11A6, 24H2, 5F8, 6E11 및/또는 7A11, 또는 그의 돌연변이의 1개 이상의 CDR 영역은, 상기 논의된 바와 같이 추가의, 재조합적으로-조작된 본원에 기재된 항-CD73 항체를 생성하기 위해 공지된 프레임워크 영역 및/또는 다른 CDR과 재조합적으로 조합될 수 있다. 다른 유형의 변형은 이전 섹션에 기재된 것을 포함한다. 조작 방법을 위한 출발 물질은 본원에 제공되는 V_H 및/또는 V_L 서열 중 1개 이상, 또는 그의 1개 이상의 CDR 영역이다. 조작된 항체를 생성하기 위해, 본원에 제공되는 V_H 및/또는 V_L 서열 중 1개 이상 또는 그의 1개 이상의 CDR 영역을 갖는 항체를 실제로 제조할 (즉, 단백질로서 발현시킬) 필요는 없다. 오히려, 서열(들) 내에 함유된 정보를 출발 물질로서 사용하여 원래 서열(들)로부터 유래된 "제2 세대" 서열(들)을 생성한 다음, "제2 세대" 서열(들)을 단백질로서 제조 및 발현시킨다.

[0462] 따라서,

[0463] (a) (i) 서열식별번호: 5, 17, 33, 41, 53, 61, 69, 81, 및 89로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열, 서열식별번호: 6, 18, 34, 42, 54, 62, 70, 82, 및 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 7, 19, 35, 43, 55, 63, 71, 83, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 항체 서열; 및 (ii) 서열식별번호: 9, 13, 21, 25, 29, 37, 45, 49, 57, 65, 73, 77, 85, 및 93으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열, 서열식별번호: 10, 14, 22, 26, 30, 38, 46, 50, 58, 66, 74, 78, 86, 및 94로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 11, 15, 23, 27, 31, 39, 47, 51, 59, 67, 75, 79, 87, 및 95로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 항체 서열을 제공하는 단계;

[0464] (b) 중쇄 가변 영역 항체 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 항체 서열 내에서 적어도 1개의 아미노산 잔기를 변경하여 적어도 1개의 변경된 항체 서열을 생성하는 단계; 및

[0465] (c) 변경된 항체 서열을 단백질로 발현시키는 단계

[0466] 를 포함하는 항-CD73 항체를 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[0467] 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 변경된 항체 서열을 제조하고 발현시킬 수 있다.

[0468] 바람직하게는, 변경된 항체 서열(들)에 의해 코딩된 항체는, 표 3에 열거된 것을 포함한 본원에 기재된 항-CD73 항체의 기능적 특성 중 1종, 일부 또는 모두를 보유하는 것이다.

[0469] 변경된 항체는 본원에 기재된 기능적 검정을 사용하여 기능적 특성 중 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 또는 모두를 나타낼 수 있다. 변경된 항체의 기능적 특성은 관련 기술분야에서 이용가능하고/거나 본원에 기재된 표준 검정, 예컨대 실시예에 제시된 것 (예를 들어, ELISA, FACS)을 사용하여 평가될 수 있다.

[0470] 본원에 기재된 항체를 조작하는 방법의 특정 실시양태에서, 돌연변이가 항-CD73 항체 코딩 서열의 모두 또는 일부를 따라서 무작위로 또는 선택적으로 도입될 수 있고, 생성된 변형된 항-CD73 항체는 본원에 기재된 바와 같이 결합 활성 및/또는 다른 기능적 특성에 대해 스크리닝될 수 있다. 돌연변이 방법은 관련 기술분야에 기재되어 있다. 예를 들어, PCT 공개 WO 02/092780 (Short)은 포화 돌연변이유발, 합성 라이게이션 어셈블리, 또는 그의 조합을 사용하여 항체 돌연변이를 생성하고 스크리닝하는 방법을 기재한다. 대안적으로, PCT 공개 WO 03/074679 (Lazar et al.)는 항체의 생리화학적 특성을 최적화하기 위해 컴퓨터 스크리닝 방법을 사용한 방법을 기재한다.

[0471] X. 핵산 분자

[0472] 본원에 기재된 또 다른 측면은 본원에 기재된 항체를 코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다. 핵산은 전세포 중에, 세포 용해물 중에, 또는 부분적으로 정제되거나 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 다른 세포 성분 또는 다른 오염물, 예를 들어 다른 세포 핵산 (예를 들어, 다른 염색체 DNA, 예를 들어 자연에서 단리된 DNA에 연결된 염색체 DNA) 또는 단백질로부터, 알칼리/SDS 처리, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 제한 효소, 아가로스 겔 전기영동 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 것을 포함하는 표준 기술에 의해 정제되었을 때 "단리되거나" 또는 "실질적으로 순수하게 된다". 문헌 [F. Ausubel, et al., ed. (1987) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York]을 참조한다. 본원에 기재된 핵산은 예를 들어 DNA 또는 RNA일 수 있고, 인트론 서열을 함유할 수 있거나 또는 함유하지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산은 cDNA 분자이다.

- [0473] 본원에 기재된 핵산은 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 수득될 수 있다. 하이브리도마 (예를 들어, 하기에 추가로 기재된 바와 같은 인간 이뮤노글로불린 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스로부터 제조된 하이브리도마)에 의해 발현되는 항체의 경우에, 하이브리도마에 의해 제조되는 항체의 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 cDNA는 표준 PCR 증폭 또는 cDNA 클로닝 기술에 의해 수득될 수 있다. 이뮤노글로불린 유전자 라이브러리로부터 수득되는 항체의 경우에 (예를 들어, 파지 디스플레이 기술 사용), 항체를 코딩하는 핵산은 라이브러리로부터 회수될 수 있다.
- [0474] 본원에 기재된 바람직한 핵산 분자는 본원에 기재된 항-CD73 항체, 예를 들어, CD73.4 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11, 7A11, CD73.3 및/또는 CD73.4 모노클로날 항체의 VH 및 VL 서열을 코딩하는 것이다. CD73.4 (CD73.4-1 및 CD73.4-2) 11F11 (11F11-1 및 11F11-2), 4C3 (4C3-1, 4C3-2 및 4C3-3), 4D4, 10D2 (10D2-1 및 10D2-2), 11A6, 24H2, 5F8 (5F8-1 및 5F8-2), 6E11, 7A11, CD73.3 및 CD73.4의 VH 서열을 코딩하는 DNA 서열은 각각 서열식별번호: 4, 16, 32, 40, 52, 60, 68, 80, 88, 135, 및 170에 제시된다. 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 7A11, CD73.3 및/또는 CD73.4의 VL 서열을 코딩하는 DNA 서열은 각각 서열식별번호: 8, 12, 20, 24, 28, 36, 44, 48, 56, 64, 72, 76, 84, 및 92에 제시된다.
- [0475] VH 및 VL 절편을 코딩하는 DNA 단편이 수득되면, 예를 들어 가변 영역 유전자를 전장 항체쇄 유전자, Fab 단편 유전자 또는 scFv 유전자로 전환시키기 위해 이들 DNA 단편을 표준 재조합 DNA 기술에 의해 추가로 조작할 수 있다. 이들 조작에서, VL- 또는 VH-코딩 DNA 단편은 또 다른 단백질, 예컨대 항체 불변 영역 또는 가요성 링커를 코딩하는 또 다른 DNA 단편에 작동가능하게 연결된다. 이러한 문맥에 사용된 용어 "작동가능하게 연결된"은 2개의 DNA 단편에 의해 코딩된 아미노산 서열이 인-프레임으로 유지되도록 2개의 DNA 단편이 연결된 것을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0476] VH 영역을 코딩하는 단리된 DNA는 VH-코딩 DNA를 중쇄 불변 영역 (힌지, CH1, CH2 및/또는 CH3)을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결함으로써 전장 중쇄 유전자로 전환될 수 있다. 인간 중쇄 불변 영역 유전자의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조), 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM 또는 IgD 불변 영역, 예를 들어 IgG1 영역일 수 있다. Fab 단편 중쇄 유전자의 경우에, VH-코딩 DNA는 중쇄 CH1 불변 영역만을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결될 수 있다.
- [0477] VL 영역을 코딩하는 단리된 DNA는 VL-코딩 DNA를 경쇄 불변 영역, CL을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결함으로써 전장 경쇄 유전자 (뿐만 아니라 Fab 경쇄 유전자)로 전환될 수 있다. 인간 경쇄 불변 영역 유전자의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조), 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 경쇄 불변 영역은 카파 또는 람다 불변 영역일 수 있다.
- [0478] scFv 유전자를 생성하기 위해, VH- 및 VL-코딩 DNA 단편을 가요성 링커를 코딩하는, 예를 들어 아미노산 서열 (Gly₄-Ser)₃을 코딩하는 또 다른 단편에 작동가능하게 연결하여, VL 및 VH 영역이 가요성 링커에 의해 연결되어 VH 및 VL 서열이 연속 단일-쇄 단백질로서 발현될 수 있도록 한다 (예를 들어, 문헌 [Bird et al. (1988) Science 242:423-426; Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) Nature 348:552-554] 참조).
- [0479] 또한, 본원에 기재된 항체, 예를 들어, 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 7A11, CD73.3 및/또는 CD73.4 모노클로날 항체의 것과 상동인 VH 및 VL 서열 또는 전장 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산 분자가 본원에 제공된다. 예시적인 핵산 분자는 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4, 10D2-1, 10D2-2, 11A6, 24H2, 5F8-1, 5F8-2, 6E11 7A11, CD73.3 및/또는 CD73.4 모노클로날 항체의 VH 및 VL 서열 또는 전장 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산 분자와 적어도 70% 동일한, 예를 들어 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 VH 및 VL 서열, 예를 들어, 표 37에 제시된 서열을 코딩한다. 예를 들어, 서열식별번호: 139 및 서열식별번호: 140 또는 141; 서열식별번호: 237 및 서열식별번호: 140 또는 141; 서열식별번호: 142 및 서열식별번호: 143, 144 또는 145; 서열식별번호: 146 및 서열식별번호: 147; 서열식별번호: 148 및 서열식별번호: 149 또는 150; 서열식별번호: 151

및 서열식별번호: 152; 서열식별번호: 153 및 서열식별번호: 154; 서열식별번호: 155 및 서열식별번호: 156 또는 157 또는 242; 서열식별번호: 158 및 서열식별번호: 159; 서열식별번호: 160 및 서열식별번호: 161과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH 채 및 VL 채를 포함하는 항-CD73 항체가 본원에 제공된다. 또한 서열식별번호: 134, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 243, 266 (중쇄) 및 서열식별번호: 244 또는 245 (경쇄); 서열식별번호: 211, 212, 213 또는 246 및 서열식별번호: 247, 248 또는 249; 서열식별번호: 235, 236 또는 250 및 251; 서열식별번호: 252 및 서열식별번호: 253 또는 254; 서열식별번호: 255 및 서열식별번호: 256; 서열식별번호: 257 및 서열식별번호: 258; 서열식별번호: 259 및 서열식별번호: 260 또는 261; 서열식별번호: 262 및 서열식별번호: 263; 서열식별번호: 264 및 서열식별번호: 265와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항-CD73 항체가 제공된다. 또한 예를 들어 코돈 최적화를 위해, 침묵 돌연변이 (즉, 핵산 분자의 번역시 생성되는 아미노산 서열을 변경시키지 않는 염기 변화)를 갖는 핵산 분자가 본원에 제공된다.

[0480] XI. 항체 생성

[0481] 본 발명의 다양한 항체, 예를 들어 본원에 개시된 항-인간 CD73 항체와 경쟁하거나 그와 동일한 에피토프에 결합하는 항체는 공지된 다양한 기술, 예컨대 문헌 [Kohler and Milstein, Nature 256: 495 (1975)]에 기재된 표준 체세포 혼성화 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 체세포 혼성화 절차가 바람직하지만, 원칙적으로는, 모노클로날 항체를 생산하는 다른 기술, 예를 들어 B 림프구의 바이러스성 또는 종양원성 형질전환, 인간 항체 유전자 라이브러리를 사용하는 파지 디스플레이 기술이 또한 이용될 수 있다.

[0482] 하이브리도마를 제조하는데 바람직한 동물 시스템은 무린 시스템이다. 마우스에서의 하이브리도마 생산은 매우 널리 확립된 절차이다. 면역화 프로토콜, 및 융합을 위한 면역화된 비장세포의 단리를 위한 기술은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 융합 파트너 (예를 들어, 무린 골수종 세포) 및 융합 절차가 또한 공지되어 있다.

[0483] 본원에 기재된 키메라 또는 인간화 항체는 상기 기재된 바와 같이 제조된 무린 모노클로날 항체의 서열에 기초하여 제조될 수 있다. 표준 분자 생물학 기술을 사용하여, 중쇄 및 경쇄 이뮤노글로불린을 코딩하는 DNA는 관심 무린 하이브리도마로부터 수득되고 비-무린 (예를 들어, 인간) 이뮤노글로불린 서열을 함유하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 키메라 항체를 생성하기 위해, 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 무린 가변 영역을 인간 불변 영역에 연결할 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 (Cabilly et al.) 참조). 인간화 항체를 생성하기 위해, 무린 CDR 영역은 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 인간 프레임워크 내로 삽입될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,225,539 (Winter), 및 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.) 참조)).

[0484] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 인간 모노클로날 항체이다. CD73에 대해 지시된 이러한 인간 모노클로날 항체는 마우스 시스템보다는 인간 면역계의 일부를 보유하는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소믹 마우스를 사용하여 생성할 수 있다. 이들 트랜스제닉 및 트랜스크로모소믹 마우스는 본원에서 각각 HuMAb 마우스 및 KM 마우스로 지칭되는 마우스를 포함하며, 이는 본원에서 집합적으로 "인간 Ig 마우스"로 지칭된다.

[0485] HuMAb 마우스® (메다렉스, 인크.(Medarex, Inc.))는 내인성 μ 및 κ 채 유전자좌를 불활성화시키는 표적화 돌연변이와 함께, 재배열되지 않은 인간 중쇄 (μ 및 γ) 및 κ 경쇄 이뮤노글로불린 서열을 코딩하는 인간 이뮤노글로불린 유전자 미니유전자좌를 함유한다 (예를 들어, 문헌 [Lonberg, et al. (1994) Nature 368(6474): 856-859] 참조). 따라서, 마우스는 마우스 IgM 또는 κ 의 감소된 발현을 나타내고, 면역화에 대한 반응으로, 도입된 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스젠은 부류 스위칭 및 체세포 돌연변이를 거쳐 높은 친화도의 인간 IgG κ 모노클로날을 생성한다 (Lonberg, N. et al. (1994), 상기 문헌; 문헌 [Lonberg, N. (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101; Lonberg, N. and Huszar, D. (1995) Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93, 및 Harding, F. and Lonberg, N. (1995) Ann. N.Y. Acad. Sci. 764:536-546]에서 검토됨). HuMAb 마우스의 제조 및 용도, 및 이러한 마우스가 보유하는 계능 변형은 문헌 [Taylor, L. et al. (1992) Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen, J. et al. (1993) International Immunology 5: 647-656; Tuailon et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:3720-3724; Choi et al. (1993) Nature Genetics 4:117-123; Chen, J. et al. (1993) EMBO J. 12: 821-830; Tuailon et al. (1994) J. Immunol. 152:2912-2920; Taylor, L. et al. (1994) International Immunology 6: 579-591; 및 Fishwild, D. et al. (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851]에 추가로 기재되어 있고, 이들 모두의 내용은 구체적으로 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 추가로 미국 특허 번호 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318;

5,874,299; 및 5,770,429 (모두 Lonberg 및 Kay); 미국 특허 번호 5,545,807 (Surani et al.); PCT 공개 번호 WO 92/03918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97/13852, WO 98/24884 및 WO 99/45962 (모두 Lonberg 및 Kay); 및 PCT 공개 번호 WO 01/14424 (Korman et al.)를 참조한다.

[0486] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 트랜스젠 및 트랜스크로모솜 상에 인간 이뮤노글로불린 서열을 보유하는 마우스, 예컨대 인간 중쇄 트랜스젠 및 인간 경쇄 트랜스크로모솜을 보유하는 마우스를 사용하여 생성된다. 이러한 마우스는 본원에서 "KM 마우스"로 지칭되며, PCT 공개 WO 02/43478 (Ishida et al.)에 상세하게 기재되어 있다.

[0487] 추가로, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 발현하는 대안의 트랜스제닉 동물 시스템이 관련 기술분야에서 이용가능하고 본원에 기재된 항-CD73 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 체노마우스 (아브게닉스, 인크.(Abgenix, Inc.))로 지칭되는 대안적 트랜스제닉 시스템이 사용될 수 있으며; 이러한 마우스는 예를 들어 미국 특허 번호 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6,150,584 및 6,162,963 (Kucherlapati et al.)에 기재되어 있다.

[0488] 또한, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 발현하는 대안적 트랜스크로모솜 동물 시스템이 관련 기술분야에서 이용가능하고 본원에 기재된 항-CD73 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, "TC 마우스"로 지칭되는 인간 중쇄 트랜스크로모솜 및 인간 경쇄 트랜스크로모솜 둘 다를 보유하는 마우스가 사용될 수 있으며; 이러한 마우스는 문헌 [Tomizuka et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:722-727]에 기재되어 있다. 추가로, 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스크로모솜을 보유하는 소가 관련 기술분야에 기재되어 있고 (Kuroiwa et al. (2002) Nature Biotechnology 20:889-894), 본원에 기재된 항-CD73 항체를 생성하는데 사용될 수 있다.

[0489] 인간 항체, 예를 들어 인간 항-CD73 항체를 생성하기 위한, 관련 기술분야에 기재된 추가의 마우스 시스템은 (i) 내인성 마우스 중쇄 및 경쇄 가변 영역이, 상동 재조합을 통해, 내인성 마우스 불변 영역에 작동가능하게 연결된 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로 대체되어, 키메라 항체 (인간 V/마우스 C)가 마우스에서 생성되고, 이어서 표준 재조합 DNA 기술을 사용하여 완전 인간 항체로 후속 전환되는, 벨로크이뮴(VelocImmune)® 마우스 (레게네론 파마슈티칼스, 인크.(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)); 및 (ii) 재배열되지 않은 인간 중쇄 가변 영역 및 단일 재배열된 인간 공통 경쇄 가변 영역을 함유하는 마우스인 메모(MeMo)® 마우스 (메루스 바이오파마슈티칼스, 인크.(Merus Biopharmaceuticals, Inc.))를 포함한다. 이러한 마우스, 및 항체를 생성하기 위한 그의 용도가, 예를 들어, WO 2009/15777, US 2010/0069614, WO 2011/072204, WO 2011/097603, WO 2011/163311, WO 2011/163314, WO 2012/148873, US 2012/0070861 및 US 2012/0073004에 기재되어 있다.

[0490] 본원에 기재된 인간 모노클로날 항체는 또한 인간 이뮤노글로불린 유전자의 라이브러리를 스크리닝하는 파지 디스플레이 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 인간 항체를 단리하기 위한 이러한 파지 디스플레이 방법은 관련 기술분야에 확립되어 있다. 예를 들어 미국 특허 번호 5,223,409; 5,403,484; 및 5,571,698 (Ladner et al.); 미국 특허 번호 5,427,908 및 5,580,717 (Dower et al.); 미국 특허 번호 5,969,108 및 6,172,197 (McCafferty et al.); 및 미국 특허 번호 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 및 6,593,081 (Griffiths et al.)을 참조한다.

[0491] 본원에 기재된 인간 모노클로날 항체는 또한 면역화 시 인간 항체 반응이 생성될 수 있도록 인간 면역 세포가 재구성된 SCID 마우스를 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 마우스는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,476,996 및 5,698,767 (Wilson et al.)에 기재되어 있다.

[0492] 면역화

[0493] CD73에 대한 완전 인간 항체를 생성하기 위해, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 함유하는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모솜 마우스 (예를 들어, HCo12, HCo7 또는 KM 마우스)는, 다른 항원에 대해 예를 들어 문헌 [Lonberg et al. (1994) Nature 368(6474): 856-859; Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851 및 WO 98/24884]에 기재된 바와 같이, CD73 항원 및/또는 CD73을 발현하는 세포의 정제된 또는 풍부화된 제제로 면역화될 수 있다. 대안적으로, 마우스는 인간 CD73을 코딩하는 DNA로 면역화될 수 있다. 바람직하게는, 마우스는 제1 주입 시 6-16주령일 것이다. 예를 들어, 재조합 CD73 항원의 정제된 또는 풍부화된 제제 (5-50 µg)가 HuMAb 마우스를 복강내로 면역화시키는데 사용될 수 있다. CD73 항원의 정제된 또는 풍부화된 제제를 사용한 면역화가 항체를 발생시키지 않는 사건에서, 마우스는 또한 면역 반응을 촉진하기 위해 CD73을 발현하는 세포, 예를 들어 세포주로 면역화될 수 있다. 예시적인 세포주는 CD73-과다발현 안정한 CHO 및 Raji 세포주를 포함한다.

- [0494] 다양한 항원을 사용한 누적 경험은 HuMAb 트랜스제닉 마우스가 리비(Ribi) 아주반트 중의 항원에 의해 복강내로 (IP) 또는 피하로 (SC) 초기 면역화된 다음, 격주로 리비 아주반트 중의 항원에 의해 IP/SC 면역화 (최대 총 10 회)되는 경우에 최상으로 반응한다는 것을 제시한 바 있다. 면역 반응은 안와후 채혈에 의해 수득되는 혈장 샘플을 사용하여 면역화 프로토콜 과정에 걸쳐 모니터링될 수 있다. 혈장은 ELISA 및 FACS (하기 기재된 바와 같 음)에 의해 스크리닝될 수 있고, 충분한 역가의 항-CD73 인간 이뮤노글로불린을 갖는 마우스가 융합을 위해 사 용될 수 있다. 마우스는 희생 및 비장 및 림프절 제거 3일 전에 항원으로 정맥내로 부스팅될 수 있다. 각각의 면역화를 위해 2-3회 융합이 수행될 필요가 있을 수 있는 것으로 예상된다. 각각의 항원에 대해 전형적으로 6 내지 24마리의 마우스를 면역화한다. 통상적으로, HCo7, HCo12, 및 KM 계통이 사용된다. 또한, HCo7 및 HCo12 둘 다의 트랜스진이 2종의 상이한 인간 중쇄 트랜스진을 갖는 단일 마우스로 함께 교배될 수 있다 (HCo7/HCo12).
- [0495] CD73에 대한 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마의 생성
- [0496] 본원에 기재된 인간 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마를 생성하기 위해, 면역화된 마우스로부터 비장세 포 및/또는 림프절 세포를 단리하고 적절한 불멸화 세포주, 예컨대 마우스 골수종 세포주에 융합시킬 수 있다. 생성되는 하이브리도마는 항원-특이적 항체의 생산에 대해 스크리닝될 수 있다. 예를 들어, 면역화된 마우스로 부터의 비장 림프구의 단세포 현탁액을 50% PEG를 갖는 Sp2/0 비분비 마우스 골수종 세포 (ATCC, CRL 1581)에 융합시킬 수 있다. 세포를 대략 2×10^5 개로 편평 바닥 마이크로타이터 플레이트에 플레이팅하고, 이어서 10% 태아 클론 혈청, 18% "653" 조건화 배지, 5% 오리젠 (IGEN), 4 mM L-글루타민, 1 mM 피루브산나트륨, 5mM HEPES, 0.055 mM 2-메르캅토에탄올, 50 단위/ml 페니실린, 50 mg/ml 스트렙토마이신, 50 mg/ml 겐타마이신 및 1X HAT (시그마)를 함유하는 선택 배지에서 2주 인큐베이션한다. 대략 2주 후에, HAT를 HT로 대체한 배지에서 세포를 배양할 수 있다. 이어서, 개별 웰을 인간 모노클로날 IgM 및 IgG 항체에 대해 ELISA에 의해 스크리닝할 수 있다. 광범위한 하이브리도마 성장이 일어나면, 통상적으로 10-14일 후에 배지를 관찰할 수 있다. 항체 분 비 하이브리도마를 재플레이팅하고, 다시 스크리닝하고, 인간 IgG에 대해 여전히 양성인 경우에는, 모노클로날 항체를 한계 희석함으로써 적어도 2회 서브클로닝할 수 있다. 이어서, 안정한 서브클론을 시험관내 배양하여 조직 배양 배지 중에 특장화를 위한 소량의 항체를 생성할 수 있다.
- [0497] 인간 모노클로날 항체를 정제하기 위해, 선택된 하이브리도마를 모노클로날 항체 정제를 위한 2-리터 스피너-플 라스크에서 성장시킬 수 있다. 상청액을 여과하고 농축시킨 후, 단백질 A-세파로스 (파마시아(Pharmacia), 뉴 저지주 피스카타웨이)로 친화성 크로마토그래피할 수 있다. 순도를 보장하기 위해 용리된 IgG를 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 체크할 수 있다. 완충 용액을 PBS로 교환하고, 흡광 계수 1.43을 사용 하여 OD280에 의해 농도를 결정할 수 있다. 모노클로날 항체를 분취하고, -80°C에서 저장할 수 있다.
- [0498] XII. 항체 제조
- [0499] CD73에 대한 모노클로날 항체를 생산하는 트랜스펙토마의 생성
- [0500] 서열이 제공된 특이적 항체 및 다른 관련 항-CD73 항체 둘 다를 포함한 본 발명의 항체는, 예를 들어 관련 기술 분야에 널리 공지된 바와 같은 재조합 DNA 기술 및 유전자 형질감염 방법의 조합을 사용하여 숙주 세포 트랜스 펙토마에서 생산될 수 있다 (Morrison, S. (1985) Science 229:1202).
- [0501] 예를 들어, 항체 또는 그의 항체 단편을 발현시키기 위해, 부분 또는 전장 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 DNA를 표준 분자 생물학 기술 (예를 들어, 관심 항체를 발현하는 하이브리도마를 사용하는 PCR 증폭 또는 cDNA 클로닝)에 의해 수득할 수 있고, 유전자가 전사 및 번역 제어 서열에 작동가능하게 연결되도록 DNA를 발현 벡터 내로 삽입 할 수 있다. 이러한 문맥에서, 용어 "작동가능하게 연결된"은 벡터 내의 전사 및 번역 제어 서열이 항체 유전 자의 전사 및 번역을 조절하는 그의 의도된 기능을 제공하도록, 항체 유전자가 벡터 내로 라이게이션된 것을 의 미하는 것으로 의도된다. 발현 벡터 및 발현 제어 서열은 사용되는 발현 숙주 세포와 상용성이도록 선택된다. 항체 경쇄 유전자 및 항체 중쇄 유전자는 별개의 벡터 내로 삽입될 수 있거나 또는 둘 다의 유전자는 동일한 발 현 벡터 내로 삽입된다. 항체 유전자는 표준 방법 (예를 들어, 항체 유전자 단편 및 벡터 상의 상보적 제한 부 위의 라이게이션, 또는 제한 부위가 존재하지 않는 경우 평할 말단 라이게이션)에 의해 발현 벡터(들) 내로 삽 입된다. 본원에 기재된 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 사용하여, 이들을 목적하는 이소형의 중쇄 불변 및 경쇄 불변 영역을 이미 코딩하는 발현 벡터 내로 삽입하여 V_H 절편이 벡터 내 C_H 절편(들)에 작동가능하게 연결 되고 V_L 절편이 벡터 내 C_L 절편에 작동가능하게 연결되도록 함으로써 임의의 항체 이소형의 전장 항체 유전자를 생성할 수 있다.

- [0502] 추가적으로 또는 대안적으로, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포로부터 항체쇄의 분비를 용이하게 하는 신호 펩티드를 코딩할 수 있다. 항체쇄 유전자는 신호 펩티드가 항체쇄 유전자의 아미노 말단에 인-프레임으로 연결되도록 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 신호 펩티드는 이뮤노글로불린 신호 펩티드 또는 이중 신호 펩티드 (즉, 비-이뮤노글로불린 단백질로부터의 신호 펩티드)일 수 있다.
- [0503] 항체쇄 유전자에 더하여, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포에서의 항체쇄 유전자의 발현을 제어하는 조절 서열을 보유할 수 있다. 용어 "조절 서열"은 항체쇄 유전자의 전사 또는 번역을 제어하는 프로모터, 인핸서 및 다른 발현 제어 요소 (예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 조절 서열은 예를 들어 문헌 [Goeddel (Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990))]에 기재되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 조절 서열의 선택을 포함한 발현 벡터의 설계가 형질전환시킬 숙주 세포의 선택, 목적하는 단백질의 발현 수준 등과 같은 인자에 의존할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 포유동물 숙주 세포 발현을 위해 바람직한 조절 서열은 포유동물 세포에서 높은 수준의 단백질 발현을 지시하는 바이러스 요소, 예컨대 시토메갈로바이러스 (CMV), 원숭이 바이러스 40 (SV40), 아데노바이러스 (예를 들어, 아데노바이러스 주요 후기 프로모터 (AdMLP)) 및 폴리오마로부터 유래된 프로모터 및/또는 인핸서를 포함한다. 대안적으로, 비바이러스 조절 서열, 예컨대 유비퀴틴 프로모터 또는 β -글로빈 프로모터가 사용될 수 있다. 추가로, 조절 요소는 상이한 공급원으로부터의 서열, 예컨대 SV40초기 프로모터 및 인간 T 세포 백혈병 바이러스 유형 1의 긴 말단 반복부로부터의 서열을 함유하는 SR α 프로모터 시스템으로 구성된다 (Takebe, Y. et al. (1988) Mol. Cell. Biol. 8:466-472).
- [0504] 항체쇄 유전자 및 조절 서열에 더하여, 재조합 발현 벡터는 추가의 서열, 예컨대 숙주 세포에서 벡터의 복제를 조절하는 서열 (예를 들어, 복제 기점) 및 선택 마커 유전자를 보유할 수 있다. 선택 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포의 선택을 용이하게 한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,399,216, 4,634,665 및 5,179,017 (모두 Axel et al.) 참조). 예를 들어, 전형적으로 선택 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포에 약물, 예컨대 G418, 히그로마이신 또는 메토틱세이트에 대한 저항성을 부여한다. 바람직한 선택 마커 유전자는 디히드로폴레이트 리덕타제 (DHFR) 유전자 (메토틱세이트 선택/증폭과 함께 dhfr- 숙주 세포에서의 사용을 위함) 및 neo 유전자 (G418 선택을 위함)를 포함한다.
- [0505] 경쇄 및 중쇄의 발현을 위해, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 발현 벡터(들)를 표준 기술에 의해 숙주 세포 내로 형질감염시킨다. 다양한 형태의 용어 "형질감염"은 원핵 또는 진핵 숙주 세포 내로의 외인성 DNA의 도입을 위해 통상적으로 사용되는 매우 다양한 기술, 예를 들어 전기천공, 인산칼슘 침전, DEAE-텍스트란 형질감염 등을 포괄하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 항체를 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 발현시키는 것은 이론상 가능하지만, 진핵 세포, 및 가장 바람직하게는 포유동물 숙주 세포에서의 항체의 발현이 가장 바람직하며, 이는 이러한 진핵 세포, 및 특히 포유동물 세포가 적절하게 폴딩되고 면역학적으로 활성인 항체를 어셈블리하고 분비할 가능성이 원핵 세포보다 높기 때문이다. 항체 유전자의 원핵 발현은 높은 수율의 활성 항체의 생산에 비효율적인 것으로 보고된 바 있다 (Boss, M. A. and Wood, C. R. (1985) Immunology Today 6:12-13). 본 발명의 항체는 또한 효모 피키아 파스토리스의 당조작된 균주에서 생산될 수 있다. 문헌 [Li et al. (2006) Nat. Biotechnol. 24:210].
- [0506] 본원에 기재된 재조합 항체의 발현을 위한 바람직한 포유동물 숙주 세포는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO 세포) (예를 들어 문헌 [R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621]에 기재된 바와 같이 DHFR 선택 마커와 함께 사용되는, 문헌 [Urlaub 및 Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220]에 기재된 dhfr- CHO 세포 포함), NSO 골수종 세포, COS 세포 및 SP2 세포를 포함한다. 특히, NSO 골수종 세포와 함께 사용하기 위한, 또 다른 바람직한 발현 시스템은 WO 87/04462, WO 89/01036 및 EP 338,841에 개시된 GS 유전자 발현 시스템이다. 항체 유전자를 코딩하는 재조합 발현 벡터를 포유동물 숙주 세포 내로 도입한 경우에, 항체는, 숙주 세포에서 항체의 발현을 허용하는데, 또는 보다 바람직하게는 숙주 세포가 성장되는 배양 배지 내로 항체의 분비를 허용하는데 충분한 기간 동안 숙주 세포를 배양함으로써 생성된다. 항체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다.
- [0507] 본 발명의 항체 폴리펩티드쇄의 N- 및 C-말단은 통상적으로 관찰되는 번역후 변형으로 인해 예상되는 서열과 상이할 수 있다. 예를 들어, C-말단 리신 잔기는 종종 항체 중쇄에서 누락된다. 문헌 [Dick et al. (2008) Biotechnol. Bioeng. 100:1132]. N-말단 글루타민 잔기, 및 더 적은 정도로 글루탐아이드 잔기는, 치료 항체의 경쇄 및 중쇄 둘 다에서 피로글루탐아이드 잔기로 빈번하게 전환된다. 문헌 [Dick et al. (2007) Biotechnol. Bioeng. 97:544; Liu et al. (2011) JBC 28611211; Liu et al. (2011) J. Biol. Chem.

286:11211].

[0508] XIII. 검정

[0509] 본원에 기재된 항체는 CD73에 대한 결합에 대해, 예를 들어 표준 ELISA에 의해 시험될 수 있다. 간략하게, 마이크로타이터 플레이트를 정제된 CD73으로 PBS 중 1-2 $\mu\text{g/ml}$ 로 코팅한 다음, PBS 중 5% 소 혈청 알부민으로 차단한다. 항체의 희석액 (예를 들어, CD73-면역화된 마우스로부터의 혈장의 희석액)을 각 웰에 첨가하고 37°C에서 1-2시간 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 PBS/트윈으로 세척한 다음, 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP)에 접합된 2차 시약 (예를 들어, 인간 항체의 경우에 염소-항-인간 IgG Fc-특이적 폴리클로날 시약)과 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 세척한 후, 플레이트를 ABTS 기질 (모스 인크.(Moss Inc.), 제품: ABTS-1000)로 발색시키고 OD 415-495에서 분광광도계에 의해 분석한다. 이어서, 면역화된 마우스로부터의 혈청을 유동 세포측정법에 의해 CD73을 발현하지 않는 대조 세포주가 아닌, 인간 CD73을 발현하는 세포주에 대한 결합에 대해 추가로 스크리닝한다. 간략하게, 항-CD73 항체의 결합은 CD73 발현 CHO 세포를 항-CD73 항체와 1:20 희석으로 인큐베이션함으로써 평가된다. 세포를 세척하고 결합을 PE-표지된 항-인간 IgG Ab로 검출한다. 유동 세포측정 분석은 FACSscan 유동 세포측정법 (벡톤 디킨슨(Becton Dickinson), 캘리포니아주 산호세)을 사용하여 수행된다. 바람직하게는, 최고 역가를 발생시킨 마우스가 융합을 위해 사용될 것이다.

[0510] 상기 기재된 ELISA 검정을 사용하여 CD73 면역원과의 양성 반응성을 제시하는 항체, 및 그에 따라 항체를 생산하는 하이브리도마가 스크리닝될 수 있다. 이어서 바람직하게는 높은 친화도로 CD73에 결합하는 항체를 생산하는 하이브리도마를 서브클로닝하고 추가로 특징화할 수 있다. 이어서 (ELISA에 의해) 모 세포의 반응성을 보유하는 각각의 하이브리도마로부터의 1종의 클론이 세포 은행의 제조를 위해, 및 항체 정제를 위해 선택될 수 있다.

[0511] 항-CD73 항체를 정제하기 위해, 선택된 하이브리도마를 모노클로날 항체 정제를 위한 2-리터 스피너-플라스크에서 성장시킬 수 있다. 상청액을 여과하고 농축시킨 후, 단백질 A-세파로스 (파마시아, 뉴저지주 피스카타웨이)로 친화성 크로마토그래피할 수 있다. 순도를 보장하기 위해 용리된 IgG를 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 체크할 수 있다. 완충 용액을 PBS로 교환하고, 흡광 계수 1.43을 사용하여 OD₂₈₀에 의해 농도를 결정할 수 있다. 모노클로날 항체를 분취하고, -80°C에서 저장할 수 있다.

[0512] 선택된 항-CD73 모노클로날 항체가 고유한 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하기 위해, 각각의 항체를 상업적으로 입수가능한 시약 (피어스(Pierce), 일리노이주 록포드)을 사용하여 비오티닐화할 수 있다. 비오티닐화된 mAb 결합은 스트렙타비딘 표지된 프로브로 검출할 수 있다. 비표지된 모노클로날 항체 및 비오티닐화된 모노클로날 항체를 사용하는 경쟁 연구를 상기 기재된 바와 같이 CD73 코팅된-ELISA 플레이트를 사용하여 수행할 수 있다.

[0513] 정제된 항체의 이소형을 결정하기 위해, 특정한 이소형의 항체에 특이적인 시약을 사용하여 이소형 ELISA를 수행할 수 있다. 예를 들어, 인간 모노클로날 항체의 이소형을 결정하기 위해, 마이크로타이터 플레이트의 웰을 1 $\mu\text{g/ml}$ 의 항-인간 이뮤노글로불린으로 4°C에서 밤새 코팅시킬 수 있다. 1% BSA로 차단시킨 후, 플레이트를 주위 온도에서 1 내지 2시간 동안 1 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 시험 모노클로날 항체 또는 정제된 이소형 대조군과 반응시킨다. 이어서, 웰을 인간 IgG1 또는 인간 IgM-특이적 알칼리성 포스파타제-접합된 프로브와 반응시킬 수 있다. 플레이트를 상기 기재된 바와 같이 발색시키고 분석한다.

[0514] 모노클로날 항체가 CD73을 발현하는 살아있는 세포에 결합하는 것을 시험하기 위해, 유동 세포측정법을 실시예에 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. 간략하게, 막-결합된 CD73을 발현하는 세포주 (표준 성장 조건 하에 성장됨)를 0.1% BSA를 함유하는 PBS 중의 다양한 농도의 모노클로날 항체와 4°C에서 1시간 동안 혼합한다. 세척한 후, 세포를 1차 항체 염색과 동일한 조건 하에 플루오레세인-표지된 항- IgG 항체와 반응시킨다. 단세포에 대해 게이팅하기 위해 광 및 측방 산란 특성을 사용하여 FACSscan 기기에 의해 샘플을 분석할 수 있고 표지된 항체의 결합이 결정된다. 형광 현미경검사를 사용한 대안적 검정이 유동 세포측정 검정(에 더하여 또는 그 대신에) 사용될 수 있다. 세포는 상기 기재된 바와 같이 정확하게 염색되고 형광 현미경검사에 의해 검사될 수 있다. 이러한 방법은 개별 세포의 가시화를 허용하지만, 항원의 밀도에 따라 감소된 감수성을 가질 수 있다.

[0515] 항-CD73 항체는 웨스턴 블롯팅에 의해 CD73 항원과의 반응성에 대해 추가로 시험될 수 있다. 간략하게, CD73을 발현하는 세포로부터의 세포 추출물을 제조하여 소듐 도데실 술페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동에 적용할 수 있다. 전기영동 후에, 분리된 항원을 니트로셀룰로스 막으로 옮기고, 20% 마우스 혈청으로 차단하고, 시험할 모노클로날 항체로 프로빙할 것이다. IgG 결합은 항-IgG 알칼리성 포스파타제를 사용하여 검출하고

BCIP/NBT 기질 정제 (시그마 켐. 캠페니(Sigma Chem. Co.), 미주리주 세인트 루이스)로 발색시킬 수 있다.

- [0516] 다양한 항-CD73 항체의 결합 친화도, 교차-반응성, 및 결합 동역학을 분석하는 방법은 관련 기술분야에 공지된 표준 검정, 예를 들어 비아코어® 2000 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기기 (비아코어 아베, 스웨덴 옘살라)를 사용하는 비아코어® SPR 분석을 포함한다.
- [0517] XIV. 면역접합체 및 항체 유도체
- [0518] 본원에 기재된 항체는 샘플 시험 및 생체내 영상화를 포함한 진단 목적에 사용될 수 있고, 이러한 목적을 위해 항체 (또는 그의 결합 단편)를 적절한 검출가능한 작용제에 접합시켜 면역접합체를 형성할 수 있다. 진단 목적을 위한 적절한 작용제는 전신 영상화를 위한 방사성동위원소, 및 샘플 시험을 위한 방사성동위원소, 효소, 형광 표지 및 다른 적합한 항체 태그를 포함하는 검출가능한 표지이다.
- [0519] 검출가능한 표지는, 금속 줄, 예컨대 콜로이드성 금, 동위원소 예컨대 예를 들어 N_2S_2 , N_3S 또는 N_4 유형의 펩티드성 킬레이트화제와 함께 제공되는 I^{125} 또는 Tc^{99} , 형광 마커, 비오틴, 발광 마커, 인광 마커 등을 포함한 발색단을 포함한 미립자 표지, 뿐만 아니라 주어진 기질을 검출가능한 마커로 전환시키는 효소 표지, 및 예컨대 폴리머라제 연쇄 반응에 의한 증폭 후에 나타나는 폴리뉴클레오타이드 태그를 포함하는, 시험관내 진단학 분야에서 현재 사용되는 임의의 다양한 유형일 수 있다. 비오틴화된 항체는 이어서 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합에 의해 검출가능하게 될 것이다. 적합한 효소 표지는 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제 등을 포함한다. 예를 들어, 표지는 1,2 디옥세탄 기질 예컨대 아다만틸 메톡시 포스포릴옥시 페닐 디옥세탄 (AMPPD), 디소듐 3-(4-(메톡시시피로{1,2-디옥세탄-3,2'-(5'-클로로)트리시클로{3.3.1.1 3,7}테칸}-4-일) 페닐 포스페이트 (CSPD), 뿐만 아니라 CDP 및 CDP-스타(CDP-star)® 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다른 발광 기질, 예를 들어 적합한 란타나이드 예컨대 테르븀(III) 및 유로퓸(III)의 킬레이트의 전환 후에 화학발광의 존재 또는 형성을 측정함으로써 검출되는, 효소 알칼리성 포스파타제일 수 있다. 검출 수단은 선택된 표지에 의해 결정된다. 표지 또는 그의 반응 생성물의 출현은 표지가 미립자이고 적절한 수준으로 축적된 경우에는 육안을 사용하여, 또는 분광광도계, 발광측정기, 형광계 등과 같은 기기를 모두 표준 관례에 따라 사용하여 달성할 수 있다.
- [0520] 바람직하게는, 접합 방법은 실질적으로 (또는 거의) 비-면역원성인 연결, 예를 들어 펩티드- (즉 아미드-), 술폰- (입체 장애), 디설피드-, 히드라존-, 및 에테르 연결을 발생시킨다. 이들 연결은 거의 비-면역원성이고, 혈청 내에서 합리적인 안정성을 나타낸다 (예를 들어, 문헌 [Senter, P. D., Curr. Opin. Chem. Biol. 13 (2009) 235-244]; WO 2009/059278; WO 95/17886 참조).
- [0521] 모이어티 및 항체의 생화학적 성질에 따라, 상이한 접합 전략이 사용될 수 있다. 모이어티가 50 내지 500개 아미노산의 자연 발생 또는 재조합 폴리펩티드인 경우에, 단백질 접합체의 합성을 위한 화학을 기재한 텍스트 북에 표준 절차가 존재하고, 이는 통상의 기술자가 용이하게 따를 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hackenberger, C. P. R., and Schwarzer, D., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 47 (2008) 10030-10074] 참조). 한 실시양태에서, 말레인이미도 모이어티와 항체 또는 모이어티 내의 시스테인 잔기의 반응이 사용된다. 이는, 예를 들어 항체의 Fab 또는 Fab'-단편이 사용되는 경우에, 특히 적합한 커플링 화학이다. 대안적으로 한 실시양태에서, 항체 또는 모이어티의 C-말단 단부에의 커플링이 수행된다. 예를 들어 Fab-단편의 단백질의 C-말단 변형이 기재된 바와 같이 수행될 수 있다 (Sunbul, M. and Yin, J., Org. Biomol. Chem. 7 (2009) 3361-3371).
- [0522] 일반적으로, 부위 특이적 반응 및 공유 커플링은 천연 아미노산을, 존재하는 다른 관능기의 반응성과 비교하는 반응성을 갖는 아미노산으로 변환하는 것에 기초한다. 예를 들어, 드문 서열 맥락 내의 특정 시스테인은 알데히드에서 효소적으로 전환될 수 있다 (문헌 [Frese, M. A., and Dierks, T., ChemBioChem. 10 (2009) 425-427] 참조). 또한, 주어진 서열 맥락에서 천연 아미노산과 함께 특정 효소의 특이적 효소 반응성을 사용함으로써 목적하는 아미노산 변형을 수득하는 것이 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Taki, M. et al., Prot. Eng. Des. Sel. 17 (2004) 119-126; Gautier, A. et al. Chem. Biol. 15 (2008) 128-136] 참조). 프로테아제-촉매된 C-N 결합의 형성은 문헌 [Bordusa, F., Highlights in Bioorganic Chemistry (2004) 389-403]에 기재되어 있다.
- [0523] 부위 특이적 반응 및 공유 커플링은 또한 말단 아미노산과 적절한 변형 시약의 선택적 반응에 의해 달성될 수 있다. N-말단 시스테인과 벤조니트릴의 반응성 (문헌 [Ren, H. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 48 (2009) 9658-9662] 참조)을 사용하여 부위-특이적 공유 커플링을 달성할 수 있다. 천연 화학적 라이게이션은 또한 C-말단 시스테인 잔기에 의존할 수 있다 (Taylor, E. Vogel; Imperiali, B, Nucleic Acids and Molecular Biology (2009), 22 (Protein Engineering), 65-96). EP 1 074 563은 양으로 하전된 아미노산의 스트레치에

위치하는 시스템보다 음으로 하전된 아미노산의 스트레치 내의 시스템의 보다 신속한 반응에 기초한 접합 방법을 기재한다.

- [0524] 모이어티는 또한 합성 펩티드 또는 펩티드 모방체일 수 있다. 폴리펩티드가 화학적으로 합성되는 경우에, 직교 화학적 반응성을 갖는 아미노산이 이러한 합성 동안 혼입될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [de Graaf, A. J. et al., Bioconjug. Chem. 20 (2009) 1281-1295] 참조). 매우 다양한 직교 관능기가 존재하고 합성 펩티드 내로 도입될 수 있기 때문에, 이러한 펩티드의 링커에의 접합은 표준 화학이다.
- [0525] 단일-표지된 폴리펩티드를 수득하기 위해, 1:1 화학량론을 갖는 접합체를 크로마토그래피에 의해 다른 접합 부산물로부터 분리할 수 있다. 이러한 절차는 염료 표지된 결합 쌍 구성원 및 하전된 링커를 사용함으로써 용이해질 수 있다. 전하 및 분자량의 차이가 분리를 위해 사용될 수 있기 때문에, 이러한 종류의 표지되고 고도로 음으로 하전된 결합 쌍 구성원을 사용함으로써, 단일 접합된 폴리펩티드는 비-표지된 폴리펩티드 및 1개 초과 링커를 보유하는 폴리펩티드로부터 용이하게 분리된다. 형광 염료는 표지된 1가 결합체와 같이, 비-결합 성분으로부터 복합체를 정제하는데 유용할 수 있다.
- [0526] 한 실시양태에서, 항-CD73 항체에 부착되는 모이어티는 결합 모이어티, 표지 모이어티, 및 생물학적 활성 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0527] 본원에 기재된 항체는 또한 치료제에 접합되어 면역접합체, 예컨대 항체-약물 접합체 (ADC)를 형성할 수 있다. 적합한 치료제는 항대사물, 알킬화제, DNA 작은 홈 결합제, DNA 삽입제, DNA 가교제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 핵 유출 억제제, 프로테아솜 억제제, 토포이소머라제 I 또는 II 억제제, 열 쇼크 단백질 억제제, 티로신 키나제 억제제, 항생제 및 항유사분열제를 포함한다. ADC에서, 항체 및 치료제는 바람직하게는 절단가능한 링커, 예컨대 펩티딜, 디설피드, 또는 히드라존 링커를 통해 접합된다. 보다 바람직하게는, 링커는 펩티딜 링커, 예컨대 Val-Cit, Ala-Val, Val-Ala-Val, Lys-Lys, Pro-Val-Gly-Val-Val (서열식별번호: 219), Ala-Asn-Val, Val-Leu-Lys, Ala-Ala-Asn, Cit-Cit, Val-Lys, Lys, Cit, Ser, 또는 Glu이다. ADC는 미국 특허 번호 7,087,600; 6,989,452; 및 7,129,261; PCT 공개 WO 02/096910; WO 07/038658; WO 07/051081; WO 07/059404; WO 08/083312; 및 WO 08/103693; 미국 특허 공개 20060024317; 20060004081; 및 20060247295에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0528] 예를 들어 단독요법으로서 항-CD73 항체의 다른 용도가 본원의 다른 곳에, 예를 들어 조합 치료에 관한 섹션에 제공된다.
- [0529] 보다 구체적으로, ADC에서 항체는 약물에 접합되고, 항체는 암세포와 같은 그의 항원을 발현하는 표적 세포로 ADC를 지시하기 위한 표적화체로서 기능한다. 바람직하게는, 항원은 종양 연관 항원, 즉 암세포에 의해 고유하게 발현되거나 과발현되는 것이다. 거기서, 약물은 표적 세포 내부에서 또는 그 부근에서 방출되어 치료제로서 작용한다. 암 요법에 있어서 ADC의 작용 메커니즘 및 용도에 관한 검토를 위해, 문헌 [Schrama et al., Nature Rev. Drug Disc. 2006, 5, 147]을 참조한다.
- [0530] 암 치료를 위해, 약물은 바람직하게는 표적화된 암 세포의 사멸을 유발하는 세포독성 약물이다. ADC에 사용될 수 있는 세포독성 약물은 하기 유형의 화합물 및 그의 유사체 및 유도체를 포함한다:
- [0531] (a) 에네티딘 예컨대 칼리케아미신 (예를 들어, 문헌 [Lee et al., J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3464 and 3466] 참조) 및 운시알라마이신 (예를 들어, Davies et al., WO 2007/038868 A2 (2007) 및 Chowdari et al., US 8,709,431 B2 (2012) 참조);
- [0532] (b) 튜부리신 (예를 들어, Domling et al., US 7,778,814 B2 (2010); Cheng et al., US 8,394,922 B2 (2013); 및 Cong et al., US 2014/0227295 A1 참조);
- [0533] (c) CC-1065 및 두오카르마이신 (예를 들어, Boger, US 6,545,530 B1 (2003); Sufi et al., US 8,461,117 B2 (2013); 및 Zhang et al., US 2012/0301490 A1 (2012) 참조);
- [0534] (d) 에포틸론 (예를 들어, Vite et al., US 2007/0275904 A1 (2007) 및 US RE42930 E (2011) 참조);
- [0535] (e) 아우리스타틴 (예를 들어, Senter et al., US 6,844,869 B2 (2005) 및 Doronina et al., US 7,498,298 B2 (2009) 참조);
- [0536] (f) 피롤로벤조디아제핀 (PBD) 이량체 (예를 들어, Howard et al., US 2013/0059800 A1(2013); US 2013/0028919 A1 (2013); 및 WO 2013/041606 A1 (2013) 참조); 및

- [0537] (g) 메이탄시노이드 예컨대 DM1 및 DM4 (예를 들어, Chari et al., US 5,208,020 (1993) 및 Amphlett et al., US 7,374,762 B2 (2008) 참조).
- [0538] XV. 이중특이적 분자
- [0539] 본원에 기재된 항체는 이중특이적 분자를 형성하는데 사용될 수 있다. 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 또 다른 기능적 분자, 예를 들어 또 다른 펩티드 또는 단백질 (예를 들어, 또 다른 항체 또는 수용체에 대한 리간드)로 유도체화되거나 또는 이에 연결되어, 적어도 2개의 상이한 결합 부위 또는 표적 분자에 결합하는 이중특이적 분자를 생성할 수 있다. 본원에 기재된 항체는 실제로, 1종 초과와 다른 기능적 분자로 유도체화되거나 또는 이에 연결되어, 2개 초과와 상이한 결합 부위 및/또는 표적 분자에 결합하는 다중특이적 분자를 생성할 수 있고, 이러한 다중특이적 분자도 또한 본원에 사용된 용어 "이중특이적 분자"에 포괄되는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 이중특이적 분자를 생성하기 위해, 본원에 기재된 항체는 1종 이상의 다른 결합 분자, 예컨대 또 다른 항체, 항체 단편, 펩티드 또는 결합 모방체에 기능적으로 연결되어 (예를 들어, 화학적 커플링, 유전적 융합, 비공유 회합 또는 그 이외의 것에 의함) 이중특이적 분자를 발생시킬 수 있다.
- [0540] 따라서, CD73에 대한 적어도 1종의 제1 결합 특이성 및 제2 표적 에피토프에 대한 제2 결합 특이성을 포함하는 이중특이적 분자가 본원에 제공된다. 이중특이적 분자가 다중특이적인 본원에 기재된 한 실시양태에서, 분자는 제3 결합 특이성을 추가로 포함할 수 있다.
- [0541] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 이중특이적 분자는 결합 특이성으로서 적어도 1종의 항체, 또는 예를 들어 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 또는 단일쇄 Fv를 포함한 그의 항체 단편을 포함한다. 항체는 또한 미국 특허 번호 4,946,778 (Ladner et al.)에 기재된 바와 같은 경쇄 또는 중쇄 이량체, 또는 그의 임의의 최소 단편 예컨대 Fv 또는 단일쇄 구축물일 수 있고, 그의 내용은 명확하게 참조로 포함된다.
- [0542] 이중특이적 분자가 그의 특이적 표적에 결합하는 것은 관련 기술분야-인식 방법, 예컨대 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 방사선면역검정 (RIA), FACS 분석, 생물검정 (예를 들어, 성장 억제), 또는 웨스턴 블롯 검정을 사용하여 확인될 수 있다. 각각의 이들 검정은 일반적으로 관심 복합체에 특이적인 표지된 시약 (예를 들어, 항체)을 사용하여 특정한 관심 단백질-항체 복합체의 존재를 검출한다.
- [0543] XVI. 조성물
- [0544] 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된, 본원에 기재된 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분(들) 중 1종 또는 그의 조합을 함유하는 조성물, 예를 들어 제약 조성물이 추가로 제공된다. 이러한 조성물은 (예를 들어, 2종 이상의 상이한) 항체 중 1종 또는 그의 조합, 또는 본원에 기재된 면역접합체 또는 이중특이적 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 제약 조성물은 표적 항원 상의 상이한 에피토프에 결합하거나 또는 상보적 활성을 갖는 항체 (또는 면역접합체 또는 이중특이체)의 조합을 포함할 수 있다.
- [0545] 특정 실시양태에서, 조성물은 항-CD73 항체를 적어도 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 1-300 mg/ml, 또는 100-300 mg/ml의 농도로 포함한다.
- [0546] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한 조합 요법으로, 즉 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어, 조합 요법은 적어도 1종의 다른 항암제 및/또는 T-세포 자극제 (예를 들어, 활성화제)와 조합된 본원에 기재된 항-CD73 항체를 포함할 수 있다. 조합 요법으로 사용될 수 있는 치료제의 예는 본원에 기재된 항체의 용도에 관한 하기 섹션에서 보다 상세하게 기재된다.
- [0547] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치료 조성물은 암 치료에 사용되는 다른 화합물, 약물, 및/또는 작용제를 포함할 수 있다. 이러한 화합물, 약물 및/또는 작용제는, 예를 들어 화학요법 약물, 소분자 약물, 또는 주어진 암에 대한 면역 반응을 자극하는 항체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 치료 조성물은 예를 들어 조합 요법 섹션에 열거된 작용제 중 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0548] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 수용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 바람직하게는, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의함)에 적합하다. 투여 경로에 의존하여, 활성 화합물, 즉 항체, 면역접합체, 또는 이중특이적 분자는 화합물을 불활성화시킬 수 있는 산 및 다른 천연 조건의 작용으로부터 화합물을 보호하는 물질로 코팅될 수 있다.
- [0549] 본원에 기재된 제약 화합물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. "제약상 허용되는 염"은 모

화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고 바람직하지 않은 어떠한 독성학적 효과도 제공하지 않는 염을 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19] 참조). 이러한 염의 예는 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 산 부가염은 비독성 무기 산, 예컨대 염산, 질산, 인산, 황산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 아인산 등으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 비독성 유기 산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등으로부터 유래된 것을 포함한다. 염기 부가염은 알칼리 토금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 비독성 유기 아민, 예컨대 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등으로부터 유래된 것을 포함한다.

[0550] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 항산화제를 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 항산화제의 예는 (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

[0551] 본원에 기재된 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0552] 이들 조성물은 또한, 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 존재를 방지하는 것은 상기의 멸균 절차, 및 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시키는 것 둘 다에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물 내로 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써, 주사가 가능한 제약 형태의 지속 흡수를 달성할 수 있다.

[0553] 제약상 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 비상용성인 경우를 제외하고는, 본원에 기재된 제약 조성물에서의 그의 용도가 고려된다. 또한 보충 활성 화합물이 조성물 내로 혼입될 수 있다.

[0554] 치료 조성물은 전형적으로, 제작 및 저장 조건 하에 멸균이고 안정적이어야 한다. 이러한 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정렬된 구조로서 제제화될 수 있다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용하고, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 다수의 경우에, 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물 내에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써, 주사가 가능한 조성물의 지속 흡수를 달성할 수 있다.

[0555] 적절한 용매 중의 필요한 양의 활성 화합물을, 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 1종 또는 그의 조합과 함께 혼입시킨 다음, 멸균 마이크로여과함으로써, 멸균 주사가 가능한 용액을 제조할 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물을, 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입시킴으로써 분산액을 제조한다. 멸균 주사가 가능한 용액을 제조하기 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분의 분말 플러스 이전의 그의 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분을 생성하는 진공 건조 및 냉동-건조 (동결건조)이다.

[0556] 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료하고자 하는 대상체, 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로, 치료 효과를 생성하는 조성물의 양일 것이다. 일반적으로, 이러한 양은 100 퍼센트 중에서, 제약상 허용되는 담체와 조합되는 활성 성분 약 0.01% 내지 약 99 퍼센트의 범위, 바람직하게는 활성 성분 약 0.1% 내지 약 70 퍼센트, 가장 바람직하게는 약 1% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0557] 투여 요법은 목적하는 최적의 반응 (예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스를

투여할 수 있거나, 여러 분할 용량을 시간의 경과에 따라 투여할 수 있거나 또는 용량은 치료 상황의 위급성에 의해 제시되는 바와 같이 비례하여 감소 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각 단위는 목적하는 제약 담체와 연합하여 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본원에 기재된 투여 단위 형태에 대한 세부사항은 (a) 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과, 및 (b) 개체에서의 감수성을 처리하기 위해 이러한 활성 화합물의 배합 기술분야에 내재된 제한사항에 의해 좌우되고 직접적으로 그에 의존한다.

[0558] 항-CD73 항체를 투여하는 경우에, 투여량은 숙주 체중의 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 및 보다 통상적으로 0.01 내지 5 mg/kg 범위이다. 예를 들어 투여량은 0.3 mg/kg 체중, 1 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중, 5 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중, 또는 1-10 mg/kg의 범위 내일 수 있다. 예시적인 치료 요법은 1주에 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 1개월 1회, 3개월마다 1회 또는 3 내지 6개월마다 1회 투여하는 것을 수반한다.

[0559] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제는 고정 용량으로 투여된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체, 예를 들어, CD73.4IgG2C219S.IgG1.1f 또는 MEDI19447은 약 25 내지 약 1600 mg, 예를 들어 약 50 내지 약 1600 mg, 약 100 내지 약 1600 mg, 약 150 내지 약 1600 mg, 약 300 내지 약 1600 mg, 약 400 내지 약 1600 mg, 약 600 내지 약 1600 mg, 약 1200 내지 약 1600 mg, 약 50 내지 약 1200 mg, 약 50 내지 약 600 mg, 약 50 내지 약 400 mg, 약 50 내지 약 300 mg, 약 50 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 1200 mg, 약 150 mg 내지 약 600 mg, 약 150 내지 약 400 mg, 약 150 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 1200 mg, 약 300 내지 약 600 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 약 400 내지 약 600 mg, 또는 약 600 내지 약 1200 mg의 고정 용량으로 투여된다. 예를 들어, 항-CD73 항체의 투여량은 약 150 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 600 mg, 약 1200 mg, 또는 약 1600 mg일 수 있다.

[0560] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 약 250 nM 내지 약 1 mM, 약 300 nM 내지 약 1 mM, 약 350 nM 내지 약 1 mM, 약 400 nM 내지 약 1 mM, 약 450 nM 내지 약 1 mM, 약 500 nM 내지 약 1 mM, 약 550 nM 내지 약 1 mM, 약 600 nM 내지 약 1 mM, 약 650 nM 내지 약 1 mM, 약 700 nM 내지 약 1 mM, 약 750 nM 내지 약 1 mM 약 800 nM 내지 약 1 mM, 약 850 nM 내지 약 1 mM, 약 900 nM 내지 약 1 mM, 또는 약 500 nM 내지 약 800 nM의 정상-상태 최저 농도를 달성하는데 충분한 용량으로 환자에게 투여된다.

[0561] 특정 실시양태에서, 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체, 예컨대 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙 또는 본원에 기재된 다른 것, 또는 PD-L1 항체)는 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 50 mg 내지 약 500 mg; 약 100 mg 내지 약 500 mg; 약 200 mg 내지 약 500 mg; 약 200 mg 내지 약 400 mg; 약 100 내지 약 300 mg 또는 약 300 mg 내지 약 400 mg의 고정 용량으로 투여된다. 예를 들어, 면역-종양학 작용제의 투여량은 약 240 mg 또는 약 360 mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역-종양학 작용제의 용량은 약 0.0001 내지 100 mg/kg 숙주 체중, 및 보다 통상적으로 0.01 내지 5 mg/kg 숙주 체중 범위이다. 예를 들어 투여량은 0.3 mg/kg 체중, 1 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중, 5 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중 또는 1-10 mg/kg 범위 내일 수 있다.

[0562] 특정 실시양태에서, 면역-종양학 작용제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체 또는 항-PD-1 항체, 예컨대 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙의 투여량은 2주마다 1회 (Q2W) 240 mg 투여된다. 이러한 투여량은 보다 긴 또는 보다 짧은 기간에 비례하여 (주당 120 mg으로) 조정될 수 있고, 예를 들어, 3주마다 1회 (Q3W) 360 mg이 투여되거나 또는 4주마다 1회 (Q4W) 480 mg이 투여된다.

[0563] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 150 내지 800 mg의 용량에 대해 약 45분 내지 75분 (예를 들어, 약 1시간), 및 > 800 mg 용량에 대해 약 100분 내지 140분 (예를 들어, 약 2시간)의 주입 지속시간으로 환자에게 투여된다.

[0564] 특정 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 약 15분 내지 45분, 예를 들어 3 mg/kg의 용량으로 투여되는 경우에 30분의 주입 지속시간으로 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 약 45분 내지 75분, 예를 들어 10 mg/kg의 용량으로 투여되는 경우에 60분의 주입 지속시간으로 환자에게 투여된다.

[0565] 특정 실시양태에서, 동일한 날에 투여되는 경우에, 항-CD73 항체는 면역-종양학 작용제 전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 동일한 날에 투여되는 경우에, 항-CD73 항체는 면역-종양학 작용제 후에 투여된다. 특정 실시양태에서, 동일한 날에 투여되는 경우에, 항-CD73 항체는 면역-종양학 작용제와 동시에 투여된다. 특정 실시양태에서, 동일한 날에 투여되는 경우에, 항-CD73 항체는 면역-종양학 작용제의 약 15 내지 45분 (예를 들어, 약 30분) 전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 동일한 날에 투여되는 경우에, 항-CD73 항체는 면역-종양학 작용제의

약 15 내지 45분 (예를 들어, 약 30분) 후에 투여된다.

[0566] 인간 환자에서 고형 종양을 치료하는데 적합한 치료 프로토콜은, 예를 들어, 환자에게 각각:

[0567] (a) 본원에 기재된 항-CD73 항체, 및

[0568] (b) 면역-종양학 작용제

[0569] 의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항-CD73 항체는 면역-종양학 작용제와 동일한 날에 투여되고, 이들은 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 투여된다. 예를 들어, 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제는 암 (예를 들어, 진행성 암)을 갖는 대상체에게 2주마다 약 100-2000 mg (예를 들어, 150-1600 mg, 예를 들어, 약 100, 150, 200, 300, 500, 600, 800, 1000, 1200, 또는 1600 mg)의 균일 용량의 항-CD73 항체 및 50-2000 mg의 균일 용량의 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 150-1600 mg, 예를 들어, 약 100, 150, 200, 300, 500, 600, 800, 1000, 1200, 또는 1600 mg)로 투여될 수 있다. 면역-종양학 작용제가 니볼루맙인 경우에, 이는 약 240 mg의 균일 용량으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-CD73 항체 CD73.4.IgG2C219S.IgG1.1f (중쇄의 경우 서열식별번호: 133 및 또는 189, 및 경쇄의 경우 서열식별번호: 102)는 암을 갖는 대상체에게 2주마다 150-1600 mg의 균일 용량으로 투여되고, 니볼루맙은 대상체에게 2주마다 (항-CD73 항체와 동일한 날) 240 mg의 고정 용량으로 투여된다. 조합 치료는 1-10 사이클 동안, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 7, 8, 9 또는 10 사이클 동안 투여될 수 있고, 여기서 각각의 사이클은 28일 기간이며, 여기서 각각의 사이클에 대해, 각각의 항체의 2 용량이 투여된다. 예를 들어, 조합은 4-6 사이클 동안 투여될 수 있고, 여기서 각각의 사이클은 28일 기간이며, 여기서 각각의 사이클에 대해, 각각의 항체의 2 용량이 투여된다. 예를 들어, 휴식 기간 후 추가의 사이클이 투여될 수 있다.

[0570] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제는 1주에 1회 투여되고, 여기서, 예를 들어, 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제는 동일한 날에 투여된다.

[0571] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 1주에 1회 투여되고, 면역-종양학 작용제는 2 또는 3주마다 투여된다. 예를 들어, 항-CD73 항체는 암 (예를 들어, 진행성 암)을 갖는 대상체에게 매주 약 100-2000 mg (예를 들어, 150-1600 mg, 예를 들어, 약 100, 150, 200, 300, 500, 600, 800, 1000, 1200, 또는 1600 mg)의 균일 용량으로 투여될 수 있고, 면역-종양학 작용제는 2 또는 3주마다 50-2000 mg (예를 들어, 150-1600 mg, 예를 들어, 약 100, 150, 200, 300, 500, 600, 800, 1000, 1200, 또는 1600 mg)의 균일 용량으로 투여된다. 면역-종양학 작용제가 니볼루맙인 경우에, 이는 2주마다 약 240 mg의 균일 용량으로 또는 3주마다 360 mg의 균일 용량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제는 2주마다 동일한 날에 주어지고, 항-CD73 항체는 매주 단독으로 투여되어, 이들은 공-투여되지 않는다. 조합 치료는 1-10 사이클 동안, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 7, 8, 9 또는 10 사이클 동안 투여될 수 있고, 여기서 각각의 사이클은 28일 기간이며, 여기서 각각의 사이클에 대해, 항-CD73 항체의 4 용량 및 면역-종양학 작용제의 2 용량이 투여된다. 예를 들어, 조합은 4-6 사이클 동안 투여될 수 있다. 예를 들어, 휴식 기간 후 추가의 사이클이 투여될 수 있다.

[0572] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제는 암 (예를 들어, 진행성 암)을 갖는 대상체에게 3주마다 약 100-2000 mg (예를 들어, 150-1600 mg, 예를 들어, 약 100, 150, 200, 300, 500, 600, 800, 1000, 1200, 또는 1600 mg)의 균일 용량의 항-CD73 항체 및 50-2000 mg의 균일 용량의 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 150-1600 mg, 예를 들어, 약 100, 150, 200, 300, 500, 600, 800, 1000, 1200, 또는 1600 mg)로 투여된다. 면역-종양학 작용제가 니볼루맙인 경우에, 이는 3주마다 약 360 mg의 균일 용량으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-CD73 항체 CD73.4.IgG2C219S.IgG1.1f는 암을 갖는 대상체에게 3주마다 150-1600 mg의 균일 용량으로 투여되고, 니볼루맙은 대상체에게 3주마다 (항-CD73 항체와 동일한 날) 360 mg의 고정 용량으로 투여된다. 둘 다의 작용제는 동일한 날에 투여될 수 있다. 조합 치료는 1-10 사이클 동안, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 7, 8, 9 또는 10 사이클 동안 투여될 수 있고, 여기서 각각의 사이클은 42일 기간이며, 여기서 각각의 사이클에 대해, 각각의 항체의 2 용량이 3주마다 투여된다. 예를 들어, 조합은 4-6 사이클 동안 투여될 수 있고, 여기서 각각의 사이클은 42일 기간이며, 여기서 각각의 사이클에 대해, 각각의 항체의 2 용량이 동일한 날에 투여된다. 예를 들어, 휴식 기간 후 추가의 사이클이 투여될 수 있다.

[0573] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체 CD73.4.IgG2C219S.IgG1.1f 및 니볼루맙은 하기 조합 용량 중 1종으로 투여된다: 2주마다 항-CD73 항체 50 mg 및 니볼루맙 240 mg; 3주마다 항-CD73 항체 50 mg 및 니볼루맙 360 mg; 2주마다 항-CD73 항체 150 mg 및 니볼루맙 240 mg; 3주마다 항-CD73 항체 150 mg 및 니볼루맙 360 mg; 2주마다 항-CD73 항체 300 mg 및 니볼루맙 240 mg; 3주마다 항-CD73 항체 300 mg 및 니볼루맙 360 mg; 2주마다 항-CD73 항

체 600 mg 및 니볼루맵 240 mg; 3주마다 항-CD73 항체 600 mg 및 니볼루맵 360 mg; 2주마다 항-CD73 항체 1200 mg 및 니볼루맵 240 mg; 3주마다 항-CD73 항체 1200 mg 및 니볼루맵 360 mg; 2주마다 항-CD73 항체 1600 mg 및 니볼루맵 240 mg; 3주마다 항-CD73 항체 1600 mg 및 니볼루맵 360 mg; 2주마다 항-CD73 항체 2000 mg 및 니볼루맵 240 mg; 3주마다 항-CD73 항체 2000 mg 및 니볼루맵 360 mg; 매주 항-CD73 항체 50 mg 및 2주마다 니볼루맵 240 mg; 매주 항-CD73 항체 50 mg 및 3주마다 니볼루맵 360 mg; 매주 항-CD73 항체 150 mg 및 2주마다 니볼루맵 240 mg; 매주 항-CD73 항체 150 mg 및 3주마다 니볼루맵 360 mg; 매주 항-CD73 항체 300 mg 및 2주마다 니볼루맵 240 mg; 매주 항-CD73 항체 300 mg 및 3주마다 니볼루맵 360 mg; 매주 항-CD73 항체 600 mg 및 2주마다 니볼루맵 240 mg; 매주 항-CD73 항체 600 mg 및 3주마다 니볼루맵 360 mg; 매주 항-CD73 항체 1200 mg 및 2주마다 니볼루맵 240 mg; 매주 항-CD73 항체 1200 mg 및 3주마다 니볼루맵 360 mg; 매주 항-CD73 항체 1600 mg 및 2주마다 니볼루맵 240 mg; 매주 항-CD73 항체 1600 mg 및 3주마다 니볼루맵 360 mg; 매주 항-CD73 항체 2000 mg 및 2주마다 니볼루맵 240 mg; 매주 항-CD73 항체 2000 mg 및 3주마다 니볼루맵 360 mg. 치료는 항-CD73 및/또는 또는 면역-종양학 작용제 단독에 의한 치료 기간 전 또는 후에 이루어질 수 있다. 예를 들어, 항-CD73은 조합 치료를 시작하기 전 1, 2, 3 또는 4주 동안 단독으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 조합 치료 후 1, 2, 3, 4주 또는 그 초과 동안 단독으로 투여된다.

[0574] 일부 방법에서, 상이한 결합 특이성을 갖는 2종 이상의 모노클로날 항체를 동시에 투여하며, 이 경우에 투여되는 각 항체의 투여량은 표시된 범위 내에 속한다. 항체는 통상적으로 다중 투여된다. 단일 투여 사이의 간격은, 예를 들어 매주, 매월, 3개월마다 또는 매년일 수 있다. 간격은 또한, 환자에서 표적 항원에 대한 항체의 혈액 수준을 측정함으로써 제시되는 바와 같이 불규칙적일 수 있다. 일부 방법에서, 약 1-1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 항체 농도 및 일부 방법에서 약 25-300 $\mu\text{g/ml}$ 를 달성하도록 투여량이 조정된다.

[0575] 본원에 기재되거나 본원에 언급된 모든 항-CD73 항체 (예를 들어, W02016/075099에 기재된 MEDI9447 또는 Phen 0203hIgG1 및 W02016/055609에 기재된 항-CD73 항체)는 본원에 기재된 바와 같이 조합 및/또는 투여 및/또는 사용될 수 있다.

[0576] 항체는 지속 방출 제제로서 투여될 수 있고, 이러한 경우에 덜 빈번한 투여가 요구된다. 투여량 및 빈도는 환자에서의 항체의 반감기에 따라 달라진다. 일반적으로, 인간 항체가 가장 긴 반감기를 제시하고, 이어서 인간화 항체, 키메라 항체, 및 비인간 항체이다. 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방적인지 또는 치료적인지에 따라 달라질 수 있다. 예방적 적용에서는, 비교적 적은 투여량이 장기간에 걸쳐 비교적 드문 간격으로 투여된다. 일부 환자는 그의 나머지 여생 동안 계속 치료받는다. 치료적 적용에서는, 질환의 진행이 감소되거나 종결될 때까지, 바람직하게는 환자가 질환 증상의 부분적 또는 완전한 호전을 제시할 때까지 비교적 짧은 간격으로의 비교적 높은 투여량이 때때로 요구된다. 그 후, 환자에게 예방적 요법이 투여될 수 있다.

[0577] 본원에 기재된 제약 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이 아니면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는데 유효한 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 선택되는 투여량 수준은 사용된 본원에 기재된 특정한 조성물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료 지속기간, 사용된 특정한 조성물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 다른 인자를 포함한 다양한 약동학적 인자에 의존할 것이다.

[0578] 본원에 기재된 항-CD73 항체의 "치료 유효 투여량"은 바람직하게는 질환 증상의 중증도에서의 감소, 질환 증상 부재 기간의 빈도 및 지속기간에서의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지를 발생시킨다. 암과 관련해서, 치료 유효 용량은 바람직하게는 암과 연관된 신체 증상의 추가 악화를 방지한다. 암의 증상은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 비통상적 모반 특색, 비대칭, 경계, 색상 및/또는 직경을 포함한 모반의 외관에서의 변화, 새롭게 착색된 피부 영역, 비정상적 모반, 손발톱 아래의 거무스름한 영역, 유방 종괴, 유두 변화, 유방 낭, 유방 통증, 사망, 체중 감소, 쇠약, 지나친 피로, 섭식 곤란, 식욕 상실, 만성 기침, 호흡곤란 악화, 객혈, 혈뇨, 혈변, 오심, 구토, 간 전이, 폐 전이, 골 전이, 복부 포만감, 복부팽창, 복막액, 질 출혈, 변비, 복부 팽만, 결장 천공, 급성 복막염 (감염, 열, 통증), 통증, 토혈, 다한, 열, 고혈압, 빈혈, 설사, 황달, 어지럼증, 오한, 근육 연축, 결장 전이, 폐 전이, 방광 전이, 간 전이, 골 전이, 신장 전이, 및 췌장 전이, 삼킴 곤란 등을 포함한다.

[0579] 치료 유효 용량은 암의 발병을 방지 또는 지연시킬 수 있고, 예컨대 질환의 초기 또는 예비 징후가 존재하는 경우에 바람직할 수 있다. 암을 진단하는데 사용되는 실험실 시험은 화학 (CD73 수준의 측정 포함), 혈액학, 혈청학 및 방사선학을 포함한다. 따라서, 상기 중 임의의 것을 모니터링하는 임의의 임상적 또는 생화학적 검정

을 사용하여, 특정한 치료가 암을 치료하기 위한 치료 유효 용량인지 여부를 결정할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 대상체의 크기, 대상체의 증상의 중증도, 및 선택된 특정한 조성물 또는 투여 경로와 같은 인자에 기초하여 이러한 양을 결정할 수 있을 것이다.

[0580] 본원에 기재된 조성물은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법 중 1종 이상을 사용하여 1종 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 본원에 기재된 항체에 대한 바람직한 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 경장 및 국소 투여 이외의, 통상적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0581] 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 비-비경구 경로를 통해, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내로, 경구로, 질내로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다.

[0582] 활성 화합물은 화합물의 급속 방출을 방지할 담체와 함께, 예컨대 이식물, 경피 패치 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한 제어 방출 제제로 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제를 제조하기 위한 많은 방법이 특허되었거나 또는 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다.

[0583] 치료 조성물은 관련 기술분야에 공지된 의료 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 조성물은 무바늘 피하 주사 장치, 예컨대 미국 특허 번호 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824; 또는 4,596,556에 개시된 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 본원에 기재된 항-CD73 항체와 함께 사용하기 위한 널리 공지된 이식물 및 모듈의 예는 의약을 제어된 속도로 분배하기 위한 이식가능한 마이크로-주입 펌프를 개시한 미국 특허 번호 4,487,603; 피부를 통해 의약을 투여하기 위한 치료 장치를 개시한 미국 특허 번호 4,486,194; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프를 개시한 미국 특허 번호 4,447,233; 연속 약물 전달을 위한 가변 유동 이식가능 주입 장치를 개시한 미국 특허 번호 4,447,224; 다중-챔버 구획을 갖는 삼투 약물 전달 시스템을 개시한 미국 특허 번호 4,439,196; 및 삼투 약물 전달 시스템을 개시한 미국 특허 번호 4,475,196을 포함한다. 이들 특허는 본원에 참조로 포함된다. 많은 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[0584] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 생체내에서 적절한 분포를 보장하도록 제제화될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌 장벽 (BBB)은 고도로 친수성인 많은 화합물을 배제시킨다. 본원에 기재된 치료 화합물이 (원하는 경우에) BBB를 가로지르기 위해서는, 이들을, 예를 들어 리포솜에 제제화시킬 수 있다. 리포솜을 제조하는 방법에 대해, 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811; 5,374,548; 및 5,399,331을 참조한다. 리포솜은 특이적 세포 또는 기관 내로 선택적으로 수송되는 1종 이상의 모이어티를 포함할 수 있으므로, 표적화된 약물 전달을 증진시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [V.V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685] 참조). 예시적인 표적화 모이어티는 플레이트 또는 비오틴 [예를 들어, 미국 특허 5,416,016 (Low et al.) 참조]; 만노시드 (Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038); 항체 (P.G. Bloeman et al. (1995) FEBS Lett. 357:140; M. Owais et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180); 계면활성제 단백질 A 수용체 (Briscoe et al. (1995) Am. J. Physiol. 1233:134); p120 (Schreier et al. (1994) J. Biol. Chem. 269:9090)을 포함하며; 또한 문헌 [K. Keinänen; M.L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123; J.J. Killian; I.J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273]을 참조한다.

[0585] XVII. 용도 및 방법

[0586] 본원에 기재된 항체, 항체 조성물 및 방법은 수많은 시험관내 및 생체내 적용, 예를 들어 종양 성장의 억제, 종양 전이의 억제, 예를 들어 아데노신 신호전달 또는 CD73의 검출을 감소시키는 것에 의한 면역 반응의 증진을 갖는다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 인간 항체이다. 예를 들어, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 시험관내 또는 생체외에서 배양물 내의 세포에 투여되거나, 또는 예를 들어 생체내에서 인간 대상체에 투여되어, 종양 세포 증식을 억제할 수 있다. 따라서, 대상체에서 종양 성장이 감소되도록 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 변형시키는 방법이 본원에 제공된다.

- [0587] 특정 실시양태에서, 방법은 생체내 암의 치료에 특히 적합하다. 종양 성장의 항원-특이적 억제를 달성하기 위해, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 관심 항원과 함께 투여될 수 있거나 또는 항원이 치료할 대상체 (예를 들어, 종양-보유 대상체)에 이미 존재할 수 있다. CD73에 대한 항체가 또 다른 작용제와 함께 투여되는 경우에, 2종은 개별적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0588] 또한, 샘플 및 대조군 샘플을 인간 CD73에 특이적으로 결합하는 인간 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분과 항체 또는 그의 부분과 인간 CD73 사이에 복합체의 형성을 허용하는 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하는, 샘플에서 인간 CD73 항원의 존재를 검출하는 방법, 또는 인간 CD73 항원의 양을 측정하는 방법이 포괄된다. 이어서, 복합체의 형성이 검출되며, 여기서 대조군 샘플과 비교 시 샘플 사이의 복합체 형성에서의 차이는 샘플 중 인간 CD73 항원의 존재를 나타낸다. 또한, 본원에 기재된 항-CD73 항체를 사용하여 면역친화성 정제를 통해 인간 CD73을 정제할 수 있다.
- [0589] 한 실시양태에서, 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체의 혈액 또는 혈청 중 가용성 CD73의 수준을 결정하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체로 치료 중인 환자의 혈액 또는 혈청 중 가용성 CD73 항체의 수준이 결정된다. 예를 들어, 방법은 항-CD73 길항제 작용제, 예를 들어 CD73 항체 (예컨대 본원에 기재된 항체)에 의한 치료 전, 치료 동안, 또는 치료 전 및 동안 둘 다 대상체로부터 샘플을 수득하는 단계, 및 샘플을 가용성 CD73을 검출할 수 있는 작용제, 예컨대 본원에 기재된 항-CD73 항체와 접촉시키는 단계, 및 혈액 또는 혈청 중 가용성 CD73 수준을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 가용성 CD73 항원을 검출하는 작용제는 치료를 위해 대상체에게 투여된 항체가 아니다 (또는 동일한 가변 영역을 포함하지 않는다).
- [0590] 특정 실시양태에서, 방법은 CD73 길항제, 예컨대 본원에 기재된 항체로 치료 중인 대상체의 혈청 중 CD73 길항제의 수준을 결정하는 단계, 및 항체의 수준이 대상체에게 투여 후 항체의 수준보다 낮은 경우에, 더 많은 CD73 길항제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 실시예에 기재된 바와 같이, 항-CD73 항체로 주사된 동물의 혈청 중 CD73 항체의 보다 낮은 수준은 종양에서의 CD73의 억제의 정도와 상관되는 것으로 제시되었다.
- [0591] 또한, 암을 갖는 대상체의 종양 내 CD73의 수준을 결정하는 것을 포함하는, 대상체가 항-CD73 길항제에 의한 치료에 반응할 지 여부를 결정하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 종양 내 CD73의 존재는 대상체가 항-CD73 길항제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있음을 나타낸다.
- [0592] 또한, 암을 갖는 대상체에서 종양 내 CD73의 수준 및 종양의 TIL 내 면역-종양학 작용제의 표적 (예를 들어, 체크포인트 억제제 또는 공동-자극 단백질)의 수준을 결정하는 것을 포함하는, 대상체가 항-CD73 길항제 및 면역-종양학 작용제에 의한 치료에 반응할 지 여부를 결정하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 종양 내 CD73의 존재 및 TIL 내 면역-종양학 작용제의 표적의 존재는 대상체가 항-CD73 길항제 및 면역-종양학 작용제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있음을 나타낸다. 면역-종양학 작용제는 PD-1 또는 PD-L1 길항제일 수 있다.
- [0593] 특정 실시양태에서, TIL 내 면역-종양학 표적의 수준은 CD8+ T 세포, CD4+ FoxP3- T 세포, 또는 CD4+ FoxP3+ T 세포 상의 면역-종양학 표적의 수준을 결정하는 것에 의해 측정되고, 이들 세포 유형 중 1종 이상에서 면역-종양학 표적 발현이 검출되는 경우, 대상체는 항-CD73 길항제 및 면역-종양학 작용제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있다.
- [0594] 또한, 암을 갖는 대상체에서 종양 내 CD73의 수준 및 종양의 종양 침윤 림프구 (TIL) 내 PD-1의 수준을 결정하는 것을 포함하는, 대상체가 항-CD73 길항제 및 PD-1 길항제에 의한 치료에 반응할 지 여부를 결정하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 종양 내 CD73의 존재 및 TIL 내 PD-1의 존재는 대상체가 항-CD73 길항제 및 항-PD-1 길항제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있음을 나타낸다.
- [0595] 특정 실시양태에서, TIL 내 PD-1의 수준은 CD8+ T 세포, CD4+ FoxP3- T 세포, 또는 CD4+ FoxP3+ T 세포 상의 PD-1의 수준을 결정하는 것에 의해 측정되고, 이들 세포 유형 중 1종 이상에서 PD-1 발현이 검출되는 경우, 대상체는 항-CD73 길항제 및 항-PD-1 길항제에 의한 치료에 반응할 가능성이 있다.
- [0596] 또한, (i) 종양 세포 상에서 CD73의 발현 수준을 결정하는 단계; 및 CD73이 종양 세포 상에 존재하는 경우에, (ii) 암 (또는 종양)을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 CD73의 길항제, 예를 들어 본원에 기재된 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 암을 갖는 환자로부터 종양 샘플을 수득하는 단계, 종양 세포 상에서 CD73의 수준을 결정하는 단계, 및 CD73이 종양 세포 상에서 검출되는 경우에, 대상체에게 CD73 길항제, 및 임의로 또 다른 면역-종양학 작용제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0597] 또한, (i) 종양 세포 상에서 CD73의 발현 수준을 결정하는 단계; (ii) TIL 상에서 면역-종양학 작용제의 표적

(예를 들어, PD-1)의 수준을 결정하는 단계, 및 CD73이 종양 세포 상에 존재하고 면역-종양학 작용제의 표적이 TIL 상에 존재하는 경우에, (iii) 암 (또는 종양)을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 CD73의 길항제, 예를 들어 본원에 기재된 항체, 및 표적을 표적화하는 면역-종양학 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 암을 갖는 환자로부터 종양 샘플을 수득하는 단계, 종양 세포 상에서 CD73의 수준을 결정하는 단계, TIL 상에서 PD-1의 수준을 결정하는 단계, 및 CD73이 종양 세포 상에서 검출되고 PD-1이 TIL 상에서 검출되는 경우에, 대상체에게 CD73 길항제 및 PD-1 길항제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0598] 특정 실시양태에서, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 CD73을 발현하는 종양 세포를 갖는 대상체에게 항-CD73 길항제를 투여하여 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 또한 CD73을 발현하는 종양 세포 및 면역-종양학 작용제의 표적 (예를 들어, PD-1)을 발현하는 TIL을 갖는 대상체에게 항-CD73 길항제 및 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0599] 추가로, 본원에 기재된 항-CD73 항체를 대상체에게 투여하여 대상체에서 면역 반응 (예를 들어, 항원-특이적 T 세포 반응)이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응 (예를 들어, 항원-특이적 T 세포 반응)을 자극하는 방법이 포괄된다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 종양-보유 대상체이고, 종양에 대한 면역 반응이 자극된다. 종양은 고형 종양 또는 액상 종양, 예를 들어, 혈액학적 악성 종양일 수 있다. 특정 실시양태에서, 종양은 면역원성 종양이다. 특정 실시양태에서, 종양은 비-면역원성이다.

[0600] 본원에 기재된 이들 및 다른 방법이 하기에 추가로 상세히 논의된다.

[0601] 암

[0602] 항-CD73 항체를 면역-종양학 작용제와 조합하여 환자를 치료하는 것은 환자에서 종양 성장 및 전이를 감소시킬 수 있다. 항-CD73 항체에 의한 CD73의 억제 또한 환자에서 암성 세포에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다. 암을 갖는 대상체에게 본원에 기재된 항-CD73 항체를 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)와 조합하여 투여하여, 대상체가 치료되도록 하는, 예를 들어 암성 종양의 성장이 억제 또는 감소되고/거나 종양이 퇴행 되도록 하는 것을 포함하는, 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 항-CD73 항체는 또 다른 작용제, 예를 들어 하기 기재된 바와 같은, 다른 면역원성 작용제, 표준 암 치료, 또는 다른 항체와 함께 사용될 수 있다.

[0603] 따라서, 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 항-CD73 항체 (예를 들어, 인간 항-CD73 항체), 또는 그의 항원 결합 부분, 및 면역-종양학 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 예를 들어 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제함으로써 암을 치료하는 방법, 예를 들어 임상 방법이 본원에 제공된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항체는 키메라 또는 인간화 항-CD73 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 키메라 또는 인간화 항-CD73 항체일 수 있다.

[0604] 본원에 제공된 조합 요법은 종양 (예를 들어, 진행성 고형 종양)을 갖는 대상체를 치료하기 위해 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제, 예를 들어, 억제 면역 수용체에 결합하는 항체, 특히 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 수반한다.

[0605] 특정 실시양태에서, 규정된 임상 투여 요법에 따라 종양 (예를 들어, 진행성 고형 종양)을 갖는 환자에게 항-CD73 항체 및 항-PD-1 항체를 투여하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 CD73.4.IgG2C219S.IgG1.1f (중쇄의 경우 서열식별번호: 133 또는 189 및 경쇄의 경우 서열식별번호: 102)이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 BMS-936558 (니볼루맵)이다. 특정 실시양태에서, 투여 요법은 최적의 목적하는 반응 (예를 들어, 유효 반응)을 제공하기 위해 조정된다.

[0606] 본원에 사용된, 보조 또는 조합 투여 (공투여)는 동일한 또는 상이한 투여 형태의 화합물의 동시 투여, 또는 화합물의 개별 투여 (예를 들어, 순차적 투여)를 포함한다. 따라서, 항-CD73 및 항-PD-1 항체는 단일 제제로 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 항-CD73 및 항-PD-1 항체는 개별 투여를 위해 제제화될 수 있고, 공동으로 또는 순차적으로 투여된다 (예를 들어, 한 항체가 제2 항체의 투여 전 약 30분 내에 투여된다).

[0607] 예를 들어, 항-PD1 항체가 먼저 투여된 후 (예를 들어, 직후)에 항-CD73 항체가 투여될 수 있거나, 또는 그 반대의 경우일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 항-CD73 항체의 투여 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 항-CD73 항체의 투여 후에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-CD73 항체 및 항-PD-1 항체는 공동으로 투여된다. 이러한 공동 또는 순차적 투여는 바람직하게는 둘 다의 항체가 치료된 환자에서 동시에 존재하도록 한다.

[0608] 그의 성장이 항-CD73 항체 및 본원에 기재된 면역-종양학 작용제의 조합을 사용하여 억제될 수 있는 암은 전형

적으로 면역요법에 대해 반응성인 암을 포함한다. 치료하기 위한 암의 비-제한적 예는 편평 세포 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 비 NSCLC, 신경교종, 위장암, 신장암 (예를 들어 투명 세포 암종), 난소암, 간암, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암 (예를 들어, 신세포 암종 (RCC)), 전립선암 (예를 들어 호르몬 불응성 전립선 선암종), 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암, 교모세포종 (다형성 교모세포종), 자궁경부암, 위암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장 암종, 및 두경부암 (또는 암종), 위암, 생식 세포 종양, 소아 육종, 비부비동 자연 킬러, 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종, 예컨대 피부 또는 안내 악성 흑색종), 골암, 피부암, 자궁암, 항문 영역의 암, 고환암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 식도의 암, 소장암, 내분비계의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연질 조직의 육종, 요도의 암, 남근의 암, 소아기 고형 종양, 수노관의 암, 신우의 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 유포피암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 환경적으로 유도된 암 (석면에 의해 유도된 암 포함), 바이러스-관련 암 (예를 들어, 인간 유두종 바이러스 (HPV)-관련 종양), 및 2종의 주요 혈액 세포 계통 중 어느 하나, 즉 골수 세포주 (과립구, 적혈구, 혈소판, 대식세포 및 비만 세포를 생산함) 또는 림프성 세포주 (B, T, NK 및 형질 세포를 생산함)로부터 유래된 혈액 악성종양, 예컨대 모든 유형의 백혈병, 림프종 및 골수종, 예를 들어, 급성, 만성, 림프구성 및/또는 골수성 백혈병, 예컨대 급성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 및 만성 골수성 백혈병 (CML), 미분화된 AML (M0), 골수모구성 백혈병 (M1), 골수모구성 백혈병 (M2; 세포 성숙화를 수반함), 전골수구성 백혈병 (M3 또는 M3 변이체 [M3V]), 골수단핵구성 백혈병 (M4 또는 호산구 증가증을 동반한 M4 변이체 [M4E]), 단핵구성 백혈병 (M5), 적백혈병 (M6), 거핵모구성 백혈병 (M7), 단리된 과립구성 육종, 및 녹색종; 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종 (NHL), B-세포 림프종, T-세포 림프종, 림프혈장 세포양 림프종, 단핵구 모양 B-세포 림프종, 점막 관련 림프계 조직 (MALT) 림프종, 악성 (예를 들어, Ki 1+) 대형 세포 림프종, 성인 T-세포 림프종/백혈병, 외투 세포 림프종, 혈관 면역모구성 T-세포 림프종, 혈관중심성 림프종, 장내 T-세포 림프종, 원발성 종격 B-세포 림프종, 전구체 T-림프모구성 림프종, T-림프모구성; 및 림프종/백혈병 (T-Lbly/T-ALL), 말초 T-세포 림프종, 림프모구성 림프종, 이식후 림프증식성 장애, 진성 조직구성 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출 림프종, 림프모구성 림프종 (LBL), 림프 계통의 조혈 종양, 급성 림프모구성 백혈병, 확산성 대형 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 확산성 조직구성 림프종 (DHL), 면역모세포성 대형 세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 피부 T-세포 림프종 (CTLC) (균상 식육종 또는 세자리 증후군으로도 지칭됨), 및 발덴스트롬 매크로글로불린혈증을 동반한 림프혈장세포양 림프종 (LPL); 골수종, 예컨대 IgG 골수종, 경쇄 골수종, 비-분비성 골수종, 억제할 수 없는 골수종 (무통성 골수종으로도 지칭됨), 고립성 형질세포종, 및 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 모발 세포 림프종; 골수 계열의 조혈 종양, 중간엽 기원의 종양 (섬유육종 및 횡문근육종 포함); 정상피종, 기형암종, 중추 및 말초 신경의 종양 (정상세포종, 신경초종 포함); 중간엽 기원의 종양 (섬유육종, 횡문근육종, 및 골육종 포함); 및 다른 종양, 예를 들어 흑색종, 색소성 건피증, 각화극세포종, 정상피종, 갑상선 여포성 암 및 기형암종, 림프 계열의 조혈 종양, 예를 들어 T-세포 및 B-세포 종양 [T-세포 장애, 예컨대 T-전립선구성 백혈병 (T-PLL) (소세포 및 대뇌모양의 세포 유형 포함)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다]; 바람직하게 T-세포 유형의 대형 과립상 림프구 백혈병 (LGL); a/d T-NHL 간비장 림프종; 말초/흉선 후 T 세포 림프종 (다형성 및 면역모세포성 하위유형); 혈관중심성 (비내) T-세포 림프종; 두경부암, 신장암, 직장암, 갑상선암; 급성 골수성 림프종 뿐만 아니라 상기 암의 임의의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 방법은 또한, 전이성 암, 불응성 암 (예를 들어, 기존의 면역요법에 대해, 예를 들어 차단 CTLA-4 또는 PD-1 또는 PD-L1 항체에 의해 불응성인 암), 및 재발 암의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0609] 방법은 CD73 양성이거나 또는 높은 수준의 CD73을 발현하는 종양 또는 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 방법은 먼저 종양 또는 종양 세포 상의 CD73의 수준을 결정하고; 종양 또는 세포가 CD73, 예를 들어, 높은 수준의 CD73을 발현하는 경우에, 예를 들어 본원에 기재된 항-CD73 항체로 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0610] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 폐암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 갑상선암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 췌장암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 자궁내막암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 결장암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 폐 편평 세포암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 두경부 편평 세포암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 난소암 (예를 들어, 상피 난소암, 원발성 복막 암종, 난관암)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 위암 (예를 들어, 위식도 접합부 종양)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 생검-접근가능한 병변을 갖는다. 특정 실시양태에서, 환자는 CD73을 발현하는 종양을 갖는다. 특정 실시양태에서, 환자는 높은 수준의 CD73, 예를 들어, 예를 들어, 종양의 것과 동일한 병인의 건강한 조직에서의 CD73의 수준에 비해 더 높은 수준

의 CD73을 발현하는 종양을 갖는다.

[0611] 특정 실시양태에서, 환자는 CD73을 발현하는 종양 및 PD-1을 발현하는 종양 내 종양 침윤 림프구 (TIL)를 갖는다. 특정 실시양태에서, 환자는 높은 수준의 CD73을 발현하는 종양 및 높은 수준의 PD-1을 발현하는 TIL을 갖는다.

[0612] 특정 실시양태에서, 환자는 CD73 및 A2A 아데노신 수용체 (A2AR)를 발현하는 종양을 갖는다. 특정 실시양태에서, 환자는 CD73 및 A2AR을 발현하는 종양 및 PD-1을 발현하는 TIL을 갖는다. 특정 실시양태에서, 환자는 높은 수준의 CD73 및 A2AR을 발현하는 종양 및 높은 수준의 PD-1을 발현하는 TIL을 갖는다.

[0613] 종양 내 CD73 및 A2AR, 및 TIL 내 PD-1의 발현 수준은 관련 기술분야의 표준 방법, 예를 들어, 면역조직화학 또는 mRNA 수준의 정량화를 사용하여 결정될 수 있다.

[0614] 특정 실시양태에서, 치료는 종양 크기의 감소, 시간의 경과에 따른 전이성 병변의 수의 감소, 완전 반응, 부분 반응, 및 안정 질환으로부터 선택된 적어도 1종의 치료 효과를 발생시킨다.

[0615] 표적 병변과 관련하여, 요법에 대한 반응은 하기를 포함할 수 있다:

완전 반응 (CR) (RECIST V1.1)	모든 표적 병변의 소멸. 임의의 병리학적 림프절 (표적이든 비-표적이든)은 짧은 축에서 < 10 mm까지의 감소를 가짐.
부분 반응 (PR) (RECIST V1.1)	기준선 합계 직경을 참조하여, 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 30% 감소.
진행성 질환 (PD) (RECIST V1.1)	연구에서 최소 합계를 참조하여 (기준선 합계가 연구에서 최소인 경우에 그것을 포함함), 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 20% 증가. 20%의 상대적 증가에 더하여, 합계는 또한 적어도 5 mm의 절대적 증가를 입증해야 함. (주: 하나 이상의 신규한 병변의 출현이 또한 진행으로 간주됨).
안정 질환 (SD) (RECIST V1.1)	연구 동안 최소 합계 직경을 참조하여, PR에 부합하는 충분한 수축도 PD에 부합하는 충분한 증가도 없음.
면역-관련 완전 반응 (irCR) (irRECIST)	모든 표적 병변의 소멸. 임의의 병리학적 림프절 (표적이든 비-표적이든)은 짧은 축에서 < 10 mm까지의 감소를 가짐.
면역-관련 부분 반응 (irPR) (irRECIST)	기준선 합계 직경을 참조하여, 표적 병변 및 모든 신규한 측정가능한 병변의 직경의 합계에서 적어도 30% 감소 (즉 종양 부담에서 백분율 변화). 주: 신규한 측정가능한 병변의 출현은 전체 종양 부담의 요인이 되지만, 직경의 합계가 최저점과 비교 시 $\geq 20\%$ 증가할 때까지 진행성 질환으로 자동 부합되지는 않음.
면역-관련 진행성 질환 (irPD) (irRECIST)	연구에서 최소 합계를 참조하여 (기준선 합계가 연구에서 최소인 경우에 그것을 포함함), 종양 부담 (즉 표적 병변 및 임의의 신규한 측정가능한 병변의 직경의 합계)에서 적어도 20% 증가. 20%의 상대적 증가에 더하여, 합계는 또한 적어도 5 mm의 절대적 증가를 입증해야 함. 진행성 질환에 대한 면역-

[0616]

	관련 기준을 사용한 종양 평가는 신규한 측정가능한 병변의 기여를 포함한다. 평가당 종양 부담에서의 각각의 순 백분율 변화는 이들이 출현함에 따라 구 및 신 병변 둘 다의 크기 및 성장 동역학을 설명한다.
면역-관련 안정 질환 (irSD) (irRECIST)	연구 동안 최소 함께 직경을 참조하여, irPR에 부합하는 충분한 수축도 irPD에 부합하는 충분한 증가도 없음.

[0617]

[0618]

비-표적 병변과 관련하여, 요법에 대한 반응은 하기를 포함할 수 있다:

완전 반응 (CR) (RECIST V1.1)	모든 비-표적 병변의 소멸. 모든 림프절은 크기상 비-병리학적이야 함 (<10 mm 짧은 축).
비-CR/비-PD (RECIST V1.1)	하나 이상의 비-표적 병변(들)의 지속.
진행성 질환 (PD) (RECIST V1.1)	기존 비-표적 병변의 <i>명백한 진행</i> . 하나 이상의 신규한 병변의 출현이 또한 진행으로 간주됨.
면역-관련 완전 반응 (irCR) (irRECIST)	모든 비-표적 병변의 소멸. 모든 림프절은 크기상 비-병리학적이야 함 (< 10 mm 짧은 축).
면역-관련 진행성 질환 (irPD) (irRECIST)	비-표적 병변(들)의 수 또는 크기에서의 증가는 종양 병변이 20%만큼 증가 (즉 표적 병변 및 임의의 신규한 측정가능한 병변의 최저점에서의 직경의 합계가 요구되는 양만큼 증가)하지 않는 한/증가할 때까지 진행성 질환을 구성하지 않음. 비-표적 병변은 안정 질환 및 부분 반응의 정의에서 고려되지 않음.

[0619]

[0620]

본원에 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 바람직하게는 암의 적어도 1종의 징후에서의 개선을 경험한다. 특정 실시양태에서, 개선은 측정가능한 종양 병변의 양 및/또는 크기의 감소에 의해 측정된다. 특정 실시양태에서, 병변은 흉부 X선 또는 CT 또는 MRI 필름 상에서 측정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 세포학 또는 조직학을 사용하여 요법에 대한 반응성을 평가할 수 있다.

[0621]

특정 실시양태에서, 치료된 환자는 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정 질환 (SD), 면역-관련 완전 반응 (irCR), 면역-관련 부분 반응 (irPR) 또는 면역-관련 안정 질환 (irSD)을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 치료된 환자는 종양 수축 및/또는 성장 속도에서의 감소, 즉 종양 성장의 억제를 경험한다. 특정 실시양태에서, 원치않는 세포 증식이 감소되거나 또는 억제된다. 특정 실시양태에서, 하기 중 1종 이상이 발생할 수 있다: 암 세포의 수가 감소될 수 있음; 종양 크기가 감소될 수 있음; 말초 기관 내로의 암 세포 침윤이 억제되거나, 지연되거나, 늦춰지거나, 또는 정지될 수 있음; 종양 전이가 늦춰지거나 억제될 수 있음; 종양 성장이 억제될 수 있음; 종양 재발이 방지되거나 지연될 수 있음; 암과 연관된 증상 중 1종 이상이 어느 정도 경감될 수 있음.

[0622]

특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 방법 중 임의의 것에 따른 유효량의 항-CD73 항체 및 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)의 투여는 종양 크기의 감소, 시간의 경과에 따라 출현하는 전이성 병변의 수의 감소, 완전 완화, 부분 완화 또는 안정 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 치료 효과를 발생시킨다. 특정 실시양태에서, 치료 방법은 항-CD73 항체 또는 면역-종양학 작용제 단독에 의해 달성되는 것보다 우수한, 대등한 임상 이익률 (CBR = CR+ PR+ SD ≥ 6개월)을 발생시킨다. 특정 실시양태에서, 임상 이익률의

개선은 항-CD73 항체 또는 면역-종양학 작용제 단독과 비교하여 약 20%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 초과이다.

- [0623] 특정 실시양태에서, 치료 전, 치료 동안, 및/또는 치료 후의 질환 평가는 컴퓨터 단층촬영 및/또는 자기 공명 영상화에 의해 수행된다. 특정 실시양태에서, 질환 평가는 기준선에서, 및 치료 중단 또는 완료시까지 치료 개시로부터 7-10주마다 수행된다.
- [0624] 특정 실시양태에서, 항종양 효능은 ORR, DOR 및 PFSR에 의해 측정된다. ORR은 최상의 전체 반응 (BOR)이 CR 또는 PR인 모든 치료된 환자의 비율로서 본원에 정의된다. BOR은 제1 투여일과 후속 요법 전 마지막 종양 평가시 까지 사이에 기록된, 전체로서 연구에 걸친 최상의 반응 지정으로서 본원에 정의된다. DOR은 제1 반응 날짜와 질환 진행 또는 사망 중 어느 것이든 먼저 일어난 날짜 사이의 시간으로서 본원에 정의된다. PFSR은 무진행으로 남아있고 생존해 있는 치료된 대상체의 비율로서 본원에 정의된다. 예를 들어, 24주째의 PFSR은 24주째에 무진행으로 남아있고 생존해 있는 치료된 대상체의 비율을 지칭한다.
- [0625] 특정 실시양태에서, 치료 전, 치료 동안, 및/또는 치료 후의 질환 평가는 환자로부터 수득된 생검 샘플에 대해 수행된다. 생검 샘플은, 예를 들어, 코어-바늘, 절제 또는 절개 생검일 수 있다.
- [0626] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 RECIST v1.1에 의해 정의된 바와 같은 측정가능한 질환을 갖는 적어도 1종의 병변을 갖는다.
- [0627] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 RECIST v1.1에 의해 정의된 바와 같은 진행성 질환을 갖는다.
- [0628] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 RECIST v1.1에 의해 정의된 바와 같은 측정가능한 질환을 갖는 진행성 (예를 들어, 전이성 및/또는 절제불가능한) 악성종양을 갖는다.
- [0629] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 진행성 또는 전이성 세팅의 적어도 1종의 표준 치료 요법을 제공받았고 그 후에 진행되었거나, 또는 그에 대해 불내성이었다.
- [0630] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 이전에 체크포인트 경로 억제를 특이적으로 표적화하는 작용제 (예를 들어, 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2, 항-LAG-3, 및 항-CTLA-4 항체)로 치료받았다.
- [0631] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 이전에 T-세포 공-자극 경로를 특이적으로 표적화하는 작용제 (예를 들어, 항-글루코코르티코이드 유도된 종양 괴사 인자 수용체, 항-CD137, 및 항-OX40 항체)로 치료받았다.
- [0632] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 선행 완화적 방사선요법을 거쳤다.
- [0633] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 하기에 의해 요약되는 바와 같은, 적절한 기관 기능을 갖는다: 백혈구 카운트 $\geq 2000/\mu\text{L}$, 호중구 $\geq 1500/\mu\text{L}$, 혈소판 $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, 헤모글로빈 $\geq 9 \text{ g/dL}$, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 및 아스파르트이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) $\leq 3 \times$ 정상 상한치 (ULN), 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN, 알부민 $> 2 \text{ g/dL}$ (20 g/L), 국제 정규화 비 $< 1.5 \times$ ULN, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 $< 1.5 \times$ ULN, 임상적으로 정상인 갑상선 기능 또는 적절한 갑상선 보충제에 의해 제어된 갑상선기능저하증, 및 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN 또는 크레아티닌 클리어런스 (CrCl) $\geq 40 \text{ mL/분}$.
- [0634] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 공지되거나 의심되는 CNS 전이, 비치료된 CNS 전이를 갖지 않거나, 또는 질환의 유일한 부위로서 CNS를 갖는다. 그러나, 특정 실시양태에서, 방사선 및/또는 외과적 치료 (또는 어떠한 개입도 임상적으로 제시되지 않은 경우 4주의 관찰), 적어도 2주 동안 스테로이드 중단 후 적어도 4주 동안 방사선촬영상 진행이 없고, 어떠한 신규의 또는 진행성 신경계 징후 및 증상이 없는 것으로 정의되는 제어된 뇌 전이를 갖는 환자는 본원에 개시된 방법에 의한 치료에 적용가능하다.
- [0635] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 암종성 수막염을 갖지 않는다.
- [0636] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 임상적으로 관련된 복수 (즉, 천자술을 필요로 하는 복수) 또는 중간 정도의 방사선촬영상 복수를 갖지 않는다.
- [0637] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 이전에 니블루맙으로 치료받은 적이 없다.
- [0638] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 이전에 악성종양을 갖지 않았다.
- [0639] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 공동 개입을 필요로 하는 상이한 활성 악성종양을 갖지 않는다.
- [0640] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 이전 기관 동종이식편을 갖지 않는다.

- [0641] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 이전에 항-CD73 항체, 항-CD39 항체, 또는 아데노신 2A 수용체 억제제로 치료받은 적이 없다.
- [0642] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 뇌혈관 사고, 심부 정맥 혈전증, 또는 다른 동맥 혈전의 이전 병력을 갖지 않는다.
- [0643] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 활성의, 공지되거나 의심되는 자가면역 질환을 갖는 않는다. 그러나, 특정 실시양태에서, 호르몬 대체만을 필요로 하는 자가면역 상태로 인한 백반증, 제1형 당뇨병, 간류 갑상선기능저하증을 갖는 환자, 그레이브스병, 전신 치료를 필요로 하지 않는 건선, 또는 외부 촉발자의 부재 하에 재발이 예상되지 않는 상태의 병력과 함께 정상갑상선을 갖는 환자는 본원에 개시된 방법에 의한 치료에 적용가능하다.
- [0644] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 증후성 간질성 폐 질환 또는 의심되는 약물-관련 폐 독성의 검출 또는 관리를 방해할 수 있는 간질성 폐 질환을 갖지 않는다.
- [0645] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 10 mg/일 초과인 프레드니손 또는 등가물의 용량으로의 반복적 스테로이드 버스트 또는 만성 스테로이드를 필요로 하는 만성 폐쇄성 폐 질환을 갖지 않는다.
- [0646] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는, 활성 자가면역 질환의 부재 하에서의 > 10 mg 1일 프레드니손 등가물의 부신 대체 스테로이드 용량을 제외하고, 연구 약물 투여 14일 내에 코르티코스테로이드 (> 10 mg 1일 프레드니손 등가물) 또는 다른 면역억제 의약에 의한 전신 치료를 필요로 하는 상태를 갖지 않는다.
- [0647] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 예를 들어, 치료 개시의 6개월 내 심근경색 또는 졸중/일과성 허혈 발작, 치료 개시의 3개월 내 비제어 협심증, 임상적으로 유의한 부정맥 (예를 들어, 심실성 빈맥, 심실 세동, 또는 토르사드 드 포인트)의 병력, 프리데리시아 식을 사용하여 심박수에 대해 보정된 QT 간격 (QTcF) 연장 > 480 msec, 다른 임상적으로 유의한 심장 질환 (예를 들어, 심근병증, 뉴욕 심장 학회 [NYHA] 기능적 분류 III 내지 IV의 울혈성 심부전, 심막염, 유의한 심막 삼출)의 병력, 매일 보충적 산소 요법의 필요를 포함한, 비제어 또는 유의한 심혈관 질환을 갖지 않는다.
- [0648] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 활성 간염을 갖지 않는다.
- [0649] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 치료 개시 ≤ 7일 전 활성 박테리아, 바이러스, 또는 진균 감염을 갖지 않는다.
- [0650] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 또는 공지된 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)에 대해 양성으로 시험된 병력을 갖지 않는다.
- [0651] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 활성 또는 잠재성 결핵 감염의 증거 또는 병력을 갖지 않는다.
- [0652] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 치료의 4주 내에 대수술을 겪지 않았다.
- [0653] 특정 실시양태에서, 환자에서 탈모증 및 피로 이외의 다른 선행 항암 요법으로 인한 모든 독성은 등급 1 (국립암 연구소 [NCI] 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 [CTCAE] 버전 4.03) 또는 치료 개시 전 기준선으로 해소된다. 그러나, 특정 실시양태에서, 해소될 것으로 예상되지 않고 장기 지속 후유증, 예컨대 백금 기반 요법 후 만성 신경병증을 발생시키는 선행 항암 요법으로 인한 독성을 갖는 자는 본원에 개시된 방법에 의한 치료에 적용가능하다.
- [0654] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 치료 12주 내에 감염성 질환의 방지를 위해 생 바이러스를 함유하는 비-종양학 백신을 사용하지 못한다.
- [0655] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 치료 전 2주 내에 충전된 적혈구를 사용하지 못하거나 또는 혈소판 수혈을 제공받지 못한다.
- [0656] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 니볼루맙에 대해 알레르기 병력을 가지 않는다.
- [0657] 특정 실시양태에서, 치료될 환자는 선행 항암 면역 조정 요법 (예를 들어, 체크포인트 억제제, T-세포 공동-자극 항체)에 대해 약물 알레르기 (예컨대 아나필락시스)의 병력을 갖지 않는다.
- [0658] 조합 요법
- [0659] 예를 들어 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)와 조합된, CD73에 대한 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항-CD73 항체는, 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩티드, 및 탄수화

물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 조합될 수 있다 (He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28). 사용될 수 있는 종양 백신의 비-제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다 (하기 추가로 논의됨).

[0660] 인간에서, 일부 종양 예컨대 흑색종은 면역원성인 것으로 제시된 바 있다. CD73 억제제를 통해 T 세포 활성화의 역치를 낮춤으로써, 숙주에서의 종양 반응이 활성화되어, 비-면역원성 종양 또는 제한된 면역원성을 갖는 것의 치료를 가능하게 할 수 있다.

[0661] 항-CD73 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항-CD73 항체, 및 임의로 면역-종양학 작용제는 백신접종 프로토콜과 조합될 수 있다. 종양에 대한 백신접종을 위한 많은 실험적 전략이 고안되었다 (문헌 [Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738] 참조; 또한 문헌 [Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition] 참조). 이들 전략들 중 1종에서, 자가 또는 동종이체 종양 세포를 사용하여 백신을 제조한다. 이들 세포성 백신이, 종양 세포가 GM-CSF를 발현하도록 형질도입되는 경우에 가장 유효한 것으로 밝혀졌다. GM-CSF는 종양 백신접종을 위한 항원 제시의 강력한 활성화제인 것으로 밝혀졌다 (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 90: 3539-43).

[0662] 다양한 종양에서 유전자 발현 및 대규모 유전자 발현 패턴에 관한 연구 결과, 소위 종양 특이적 항원에 관하여 정의하게 되었다 (Rosenberg, S A (1999) Immunity 10: 281-7). 많은 경우에 있어서, 이들 종양 특이적 항원은 종양에서 발현된 분화 항원 및 그로부터 종양이 발생하는 세포에서 발현된 분화 항원, 예를 들어 멜라닌 세포 항원 gp100, MAGE 항원, 및 Trp-2이다. 보다 중요하게, 이들 항원 중 많은 수가 숙주에서 발견된 종양 특이적 T 세포의 표적인 것으로 밝혀질 수 있다. CD73 억제제를 종양에서 발현된 재조합 단백질 및/또는 펩티드의 집합과 함께 사용하여, 이들 단백질에 대한 면역 반응을 생성할 수 있다. 이들 단백질은 정상적으로, 면역 체계에 의해 자기 항원으로서 보여지므로, 그들에 대해 내성이 있다. 종양 항원은 염색체의 텔로미어의 합성에 필요하고 인간 암의 85% 초과에서 발현되며 제한된 수의 체세포 조직에서만 발현되는 단백질 텔로머라제를 포함할 수 있다 (Kim et al. (1994) Science 266: 2011-2013). 종양 항원은 또한, 단백질 서열을 변경시키거나 또는 2개의 무관한 서열 (즉, 필라델피아 염색체 내의 bcr-abl) 또는 B 세포 종양의 이디오타입 간에 융합 단백질을 생성하는 체세포 돌연변이 때문에 암 세포에서 발현된 "신생 항원"일 수 있다.

[0663] 다른 종양 백신은 인간 암과 관련된 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV 및 HCV) 및 카포시 헤르페스 육종 바이러스 (KHSV)로부터의 단백질을 포함할 수 있다. CD73 억제제와 함께 사용될 수 있는 또 다른 형태의 종양 특이적 항원은 종양 조직 자체로부터 단리된 정제된 열 쇼크 단백질 (HSP)이다. 이들 열 쇼크 단백질은 종양 세포로부터의 단백질의 단편을 함유하고, 이들 HSP는 종양 면역을 유도시키기 위해 항원 제시 세포에 전달하는데 고도로 효율적이다 (Suot & Srivastava (1995) Science 269:1585-1588; Tamura et al. (1997) Science 278:117-120).

[0664] 수지상 세포 (DC)는 항원-특이적 반응을 프라이밍하기 위해 사용될 수 있는 강력한 항원 제시 세포이다. DC는 생체외에서 생성될 수 있고, 다양한 단백질 및 펩티드 항원뿐만 아니라 종양 세포 추출물이 부하될 수 있다 (Nestle et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332). DC는 또한, 이들 종양 항원을 또한 발현하는 유전적 수단에 의해 형질도입될 수 있다. DC는 또한, 면역을 위해 종양 세포에 직접적으로 융합되어 왔다 (Kugler et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336). 백신접종의 방법으로서, DC 면역화를 CD73 억제제와 효과적으로 조합하여 더 강력한 항종양 반응을 활성화시킬 수 있다.

[0665] 임의로 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)와 함께 CD73 억제제는 또한 표준 암 치료 (예를 들어, 수술, 방사선 및 화학요법)와 조합될 수 있다. CD73 억제제는 화학요법적 요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이들 경우에, 투여되는 화학요법 시약의 용량을 감소시키는 것이 가능할 수 있다 (Mokyr et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). 이러한 조합의 예는 항-CD73 항체와 흑색종 치료를 위한 데카르바진의 조합이다. 이러한 조합의 또 다른 예는 항-CD73 항체와 흑색종 치료를 위한 인터류킨-2 (IL-2)의 조합이다. CD73 억제제와 화학요법의 조합 사용 배후의 과학적 근거는 대부분의 화학요법 화합물의 세포독성 작용의 결과인 세포 사멸이 항원 제시 경로에서 증가된 수준의 종양 항원을 발생시킬 것이라는 것이다. 세포 사멸을 통해 CD73 억제제와 상승작용을 발생시킬 수 있는 다른 조합 요법은 방사선, 수술 및 호르몬 고갈이다. 이들 프로토콜 각각은 숙주에

서 종양 항원의 공급원을 생성한다. 혈관신생 억제제가 또한 CD73 억제와 조합될 수 있다. 혈관신생의 억제는 종양 세포 사멸로 이어지고, 이는 숙주 항원 제시 경로 내로 종양 항원을 공급할 수 있다.

[0666] 이러한 조합의 또 다른 예는 항-CD39, 항-A2AR 또는 화학적 억제제 (예를 들어, SCH58261), 또는 항A2BR 항체 또는 화학적 억제제와 조합된 항-CD73 항체 및 임의로 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)이다. CD73 억제 및 CD39, A2AR, 또는 A2BR의 억제의 조합 사용 배후의 과학적 근거는 이들 단백질이 또한 CD73 생물학적 기능 및 신호전달과 연결된다는 것이다. 구체적으로, CD39는 ATP 또는 ADP를 AMP로 전환하는 것을 촉매하여, CD73 효소적 활성 (즉, AMP를 아데노신으로의 전환)을 위한 기질 (AMP)을 제공한다. 또한, 아데노신은 A1R, A2AR, A2BR, 및 A3을 포함한 4개의 공지된 수용체에 대한 리간드이다. A2AR 및 A2BR은 종양 세포 증식, 성장, 이동, 및 전이를 조절할 뿐만 아니라 cAMP 신호전달을 통해 종양 환경에서 T-세포 활성화를 조절하는 것으로 밝혀졌다.

[0667] 임의로 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)와 함께 항-CD73 항체는 또한, Fc α 또는 Fc γ 수용체-발현 이펙터 세포를 종양 세포로 표적화하는 이중특이적 항체와 조합되어 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,922,845 및 5,837,243 참조). 이중특이적 항체를 사용하여 2개의 별도의 항원을 표적화할 수 있다. 예를 들어 항-Fc 수용체/항종양 항원 (예를 들어, Her-2/neu) 이중특이적 항체는 대식세포를 종양 부위로 표적화하는데 사용된다. 이러한 표적화는 종양 특이적 반응을 보다 효과적으로 활성화시킬 수 있다. 대안적으로, 종양 항원 및 수지상 세포 특이적 세포 표면 마커에 결합하는 이중특이적 항체를 사용함으로써, 항원을 DC에 직접적으로 전달할 수 있다.

[0668] 종양은 광범위한 메커니즘에 의해 숙주의 면역 감시를 피한다. 많은 이들 메커니즘은 종양에 의해 발현되고 면역억제성인 단백질의 불활성화에 의해 극복될 수 있다. 이들은 특히, TGF- β (Kehrl et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard & O'Garra (1992) Immunology Today 13: 198-200), 및 Fas 리간드 (Hahne et al. (1996) Science 274: 1363-1365)를 포함한다. 이들 엔티티 각각에 대한 항체를 항-CD73 항체와 조합하여 사용하여, 면역억제제의 효과를 상쇄시키고 숙주에 의한 종양 면역 반응을 선호할 수 있다.

[0669] 숙주 면역 반응성을 활성화시키는 다른 항체를 항-CD73 항체와 조합하여 사용할 수 있다. 이들은 DC 기능 및 항원 제시를 활성화시키는 수지상 세포의 표면 상의 분자를 포함한다. 항-CD40 항체는 T 세포 헬퍼 활성을 효과적으로 대체할 수 있고 (Ridge et al. (1998) Nature 393: 474-478), 항-CD73 항체와 함께 사용될 수 있다. T 세포 공동자극 분자, 예컨대 OX-40 (Weinberg et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997), 및 ICOS (Hutloff et al. (1999) Nature 397: 262-266)에 대한 활성화 항체가 또한, 증가된 수준의 T 세포 활성화를 제공할 수 있다. PD1, PD-L1 또는 CTLA-4 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,811,097)의 억제제를 또한, 항-CD73 항체와 함께 사용할 수 있다.

[0670] 본원에 기재된 다른 방법은 특정한 독소 또는 병원체에 노출된 환자를 치료하는데 사용된다. 따라서, 본원에 기재된 또 다른 측면은 대상체의 감염성 질환이 치료되도록 항-CD73 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항체는 키메라 또는 인간화 항체일 수 있다.

[0671] 상기 모든 방법에서, 항-CD73 항체 및 임의로 면역-종양학 작용제는 다른 형태의 면역요법 예컨대 시토키인 치료 (예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), 또는 종양 항원의 증진된 제시를 제공하는 이중특이적 항체 요법과 조합될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123] 참조).

[0672] 상기 제공된 조합 요법에 더하여, 본원에 기재된 항-CD73 항체 및 임의로 면역-종양학 작용제는 또한 하기 기재된 바와 같이, 예를 들어 암을 치료하기 위한 조합 요법에 사용될 수 있다.

[0673] 항-CD73 항체를 면역 반응을 자극하는데 효과적인 1종 이상의 추가의 작용제, 예를 들어 항체와 공투여함으로써, 대상체에서 면역 반응을 추가로 증진시키거나, 자극하거나, 또는 상향조절하는 조합 요법의 방법이 본원에 추가로 제공된다.

[0674] 일반적으로, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 T 세포 상의 (i) 공동-자극 수용체의 효능제 및/또는 (ii) 억제 신호의 길항제와 조합될 수 있고, 이는 둘 다 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 발생시킨다 (면역 체크포인트 조절). 대부분의 공동-자극 및 공동-억제 분자는 이뮤노글로불린 슈퍼 패밀리 (IgSF)의 구성원이고, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 IgSF 패밀리의 구성원을 표적화하는 작용제와 함께 투여되어 면역 반응을 증가시킬 수 있다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합된 리간드의 1종의 중요한 패밀리는 B7 패밀리에,

이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), 및 B7-H6을 포함한다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막 결합된 리간드의 또 다른 패밀리는 동족 TNF 수용체 패밀리에 속하는 분자의 TNF 패밀리에, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137, GITR, TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림프독소 α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, 림프독소 α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Tansey (2009) Drug Discovery Today 00:1] 참조). T 세포 활성화는 또한 가용성 시토카인에 의해 조절된다. 따라서, 항-CD73 항체는 면역 반응을 자극하기 위해, 예를 들어 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하기 위해, (i) T 세포 활성화를 억제하는 IgSF 패밀리에 또는 B7 패밀리에 또는 TNF 패밀리의 단백질의 길항제 (또는 억제제 또는 차단제) 또는 T 세포 활성화를 억제하는 시토카인 (예를 들어, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF; "면역억제 시토카인")의 길항제 및/또는 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 IgSF 패밀리에, B7 패밀리에 또는 TNF 패밀리의 자극 수용체의, 또는 시토카인의 효능제와 조합되어 사용될 수 있다.

- [0675] 예를 들어, T 세포 반응은 본원에 기재된 항-CD73 항체, 예를 들어 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f, 및 하기 작용제 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다:
- [0676] (1) 상기 기재된 바와 같은 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, 및 LAG-3과 같은 T 세포 활성화를 억제하는 단백질 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제), 및 하기 단백질 중 임의의 것: TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, CD73, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-4, CD39의 길항제 (억제제 또는 차단제);
- [0677] (2) B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, GITRL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H와 같은 T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 효능제.
- [0678] 상기 단백질 중 1종을 조정하고, 암을 치료하기 위해 길항제 항-CD73 항체, 예를 들어 본원에 기재된 것과 조합될 수 있는 예시적인 작용제는 예르보이(Yervoy)TM (이필리무맵) 또는 트레멜리무맵 (CTLA-4에 대한 것), 갈릭시맵 (B7.1에 대한 것), BMS-936558 (PD-1에 대한 것), CT-011 (PD-1에 대한 것), MK-3475 (PD-1에 대한 것), AMP224 (B7DC에 대한 것), BMS-936559 (B7-H1에 대한 것), MPDL3280A (B7-H1에 대한 것), MEDI-570 (ICOS에 대한 것), AMG557 (B7H2에 대한 것), MGA271 (B7H3에 대한 것), IMP321 (LAG-3에 대한 것), BMS-663513 (CD137에 대한 것), PF-05082566 (CD137에 대한 것), CDX-1127 (CD27에 대한 것), 항-OX40 (프로비덴스 헬스 서비스즈 (Providence Health Services)), huMAbOX40L (OX40L에 대한 것), 아타시셉트 (TACI에 대한 것), CP-870893 (CD40에 대한 것), 루카투무맵 (CD40에 대한 것), 다세투주맵 (CD40에 대한 것), 무로모넵-CD3 (CD3에 대한 것), 이필리무맵 (CTLA-4에 대한 것)을 포함한다.
- [0679] 암의 치료를 위해 길항제 항-CD73 항체와 조합될 수 있는 다른 분자는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 항-CD73 길항제 항체는 KIR의 길항제 (예를 들어, 리틸루맵)와 조합될 수 있다.
- [0680] T 세포 활성화는 또한 가용성 시토카인에 의해 조절되고, 항-CD73 항체는 T 세포 활성화를 억제하는 시토카인의 길항제 또는 T 세포 활성화를 자극하는 시토카인의 효능제와 함께, 예를 들어 암을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0681] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 면역 반응을 자극하기 위해, 예를 들어 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하기 위해, (i) T 세포 활성화를 억제하는 IgSF 패밀리에 또는 B7 패밀리에 또는 TNF 패밀리의 단백질의 길항제 (또는 억제제 또는 차단제) 또는 T 세포 활성화를 억제하는 시토카인 (예를 들어, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF; "면역억제 시토카인")의 길항제 및/또는 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 IgSF 패밀리에, B7 패밀리에 또는 TNF 패밀리의 자극 수용체의, 또는 시토카인의 효능제와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0682] 조합 요법을 위한 다른 작용제는 RG7155 (W011/70024, W011/107553, W011/131407, W013/87699, W013/119716, W013/132044) 또는 FPA-008 (W011/140249; W013169264; W014/036357)을 포함한 CSF-1R 길항제 항체와 같은 CSF-1R 길항제를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제를 포함한다.
- [0683] 항-CD73 항체는 또한 TGF- β 신호전달을 억제하는 작용제와 함께 투여될 수 있다.
- [0684] 항-CD73 항체와 조합될 수 있는 추가의 작용제는 종양 항원 제시를 증진시키는 작용제, 예를 들어 수지상 세포

백신, GM-CSF 분비 세포 백신, CpG 올리고뉴클레오타이드 및 이미퀴모드, 또는 종양 세포의 면역원성을 증진시키는 요법 (예를 들어, 안트라시클린)을 포함한다.

[0685] 항-CD73 항체와 조합될 수 있는 또 다른 요법은 Treg 세포를 고갈 또는 차단시키는 요법, 예를 들어 CD25에 특이적으로 결합하는 작용제를 포함한다.

[0686] 항-CD73 항체와 조합될 수 있는 또 다른 요법은 대사 효소, 예컨대 인돌아민 디옥시게나제 (IDO), 디옥시게나제, 아르기나제, 또는 산화질소 신테타제를 억제하는 요법이다.

[0687] 항-CD73 항체와 함께 사용될 수 있는 작용제의 또 다른 부류는 아데노신의 형성을 억제하거나 또는 아데노신 A2A 수용체를 억제하는 작용제를 포함한다.

[0688] 암을 치료하기 위해 항-CD73 항체와 조합될 수 있는 다른 요법은 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/방지하는 요법 및 선천성 면역 활성화 및/또는 종양 부위에서의 염증을 촉발하는 요법을 포함한다.

[0689] 항-CD73 항체는 1종 초과 면역-종양학 작용제와 조합될 수 있고, 예를 들어 면역 경로의 다중 요소를 표적화하는 조합 접근법, 예컨대 하기 중 1종 이상과 조합될 수 있다: 종양 항원 제시를 증진시키는 요법 (예를 들어, 수지상 세포 백신, GM-CSF 분비 세포 백신, CpG 올리고뉴클레오타이드, 이미퀴모드); 예를 들어 CTLA-4 및/또는 PD1/PD-L1/PD-L2 경로의 억제 및/또는 Treg 또는 다른 면역 억제 세포의 고갈 또는 차단에 의해 음성 면역 조절을 억제하는 요법; 예를 들어 CD-137, OX-40, 및/또는 GITR 경로를 자극하고/거나 T 세포 이펙터 기능을 자극하는 효능제로 양성 면역 조절을 자극하는 요법; 항종양 T 세포의 빈도를 전신에서 증가시키는 요법; 예를 들어 CD25의 길항제 (예를 들어, 다클리주맙)를 사용하거나 생체의 항-CD25 비드 고갈에 의해 Treg, 예컨대 종양에서의 Treg을 고갈 또는 억제하는 요법; 종양에서의 억제 글수 세포의 기능에 영향을 미치는 요법; 종양 세포의 면역원성을 증진시키는 요법 (예를 들어, 안트라시클린); 유전자 변형된 세포, 예를 들어 키메라 항원 수용체에 의해 변형된 세포 (CAR-T 요법)를 포함하는 입양 T 세포 또는 NK 세포 전달; 대사 효소, 예컨대 인돌아민 디옥시게나제 (IDO), 디옥시게나제, 아르기나제 또는 산화질소 신테타제를 억제하는 요법; T 세포 무반응 또는 소진을 역전/방지하는 요법; 선천성 면역 활성화 및/또는 종양 부위에서의 염증을 촉발하는 요법; 면역 자극 시토카인의 투여; 또는 면역억제 시토카인의 차단.

[0690] 일반적으로, 본원에 기재된 항-CD73 항체는 양성 공동자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체, 길항제 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신에서 증가시키는 1종 이상의 작용제를 통해 신호전달을 감소시키는 차단제, 종양 미세환경 내에서의 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 맞물림 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단, Treg를 고갈 또는 억제 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맙)의 사용 또는 생체의 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소, 예컨대 IDO를 억제, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/방지하는) 작용제 및 선천성 면역 활성화 및/또는 종양 부위에서의 염증을 촉발시키는 작용제 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다. 억제 수용체의 증가된 내재화는 잠재적 억제제의 보다 낮은 수준으로 해석될 수 있다 (신호전달이 일어나지 않는다고 가정함).

[0691] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는, 대상체가 BRAF V600 돌연변이 양성인 경우에, BRAF 억제제와 함께 대상체에게 투여된다.

[0692] 대상체에게 길항제 항-CD73 분자, 예를 들어 항체, 및 1종 이상의 추가의 면역자극 항체, 예컨대 항-PD-1 길항제, 예를 들어 길항제 항체, 항-PD-L1 길항제, 예를 들어 길항제 항체, 길항제 항-CTLA-4 길항제, 예를 들어 길항제 항체 및/또는 항-LAG3 길항제, 예를 들어 길항제 항체를 투여하여, 대상체에서 면역 반응이 자극되도록 하여 예를 들어 종양 성장을 억제하거나 또는 항바이러스 반응을 자극하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 대상체에게 길항제 항-CD73 항체 및 길항제 항-PD-1 항체가 투여된다. 한 실시양태에서, 대상체에게 길항제 항-CD73 항체 및 길항제 항-PD-L1 항체가 투여된다. 한 실시양태에서, 대상체에게 길항제 항-CD73 항체 및 길항제 항-CTLA-4 항체가 투여된다. 한 실시양태에서, 항-CD73 항체는 인간 항체, 예컨대 본원에 기재된 항체이다. 대안적으로, 항-CD73 항체는, 예를 들어 키메라 또는 인간화 항체 (예를 들어, 마우스 항-CD73 mAb로부터 제조된 것), 예컨대 본원에 추가로 기재된 것일 수 있다. 한 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 면역자극 항체 (예를 들어, 길항제 항-PD-1, 길항제 항-PD-L1, 길항제 항-CTLA-4 및/또는 길항제 항-LAG3 항체)는 인간 항체이다. 대안적으로, 적어도 1종의 추가의 면역자극 항체는, 예를 들어 키메라 또는 인간화 항체 (예를 들어, 마우스 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-CTLA-4 및/또는 항-LAG3 항체로부터 제조됨)일 수 있다.

[0693] 대상체에게 길항제 항-CD73 항체 및 길항제 PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 질환 (예를 들어,

암)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체가 치료 용량 미만으로 투여되거나, 항-PD-1 항체가 치료 용량 미만으로 투여되거나, 또는 둘 다 치료 용량 미만으로 투여된다. 또한, 대상체에게 항-CD73 항체 및 치료 용량 미만의 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간 서열 모노클로날 항체이고, 항-CD73 항체는 인간 서열 모노클로날 항체, 예컨대 본원에 기재된 11F11, 4C3, 4D4, 10D2, 11A6, 24H2, 5F8, 6E11, 7A11, CD73.3, CD73.4, CD73.5, CD73.6, CD73.7, CD73.8, CD73.9, CD73.10 또는 CD73.11의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체 또는 본원에 기재된 또 다른 길항제 항-CD73 항체이다.

[0694] 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합한 PD-1 길항제는, 비제한적으로, 리간드, 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체 및 이중특이적 항체), 및 다가 작용제를 포함한다. 한 실시양태에서, PD-1 길항제는 융합 단백질, 예를 들어 Fc 융합 단백질, 예컨대 AMP-244이다. 한 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체이다.

[0695] 예시적인 항-PD-1 항체는 니볼루맵 (BMS-936558), 또는 WO 2006/121168에 기재된 항체 17D8, 2D3, 4H1, 5C4, 7D3, 5F4 및 4A11 중 1개의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD1 항체는 WO2012/145493에 기재된 MK-3475 (람브롤리주맵); WO2012/145493에 기재된 AMP-514; PDR001; 및 CT-011 (피딜리주맵; 이전 CT-AcTibody 또는 BAT; 예를 들어, 문헌 [Rosenblatt et al. (2011) J. Immunotherapy 34:409] 참조)이다. 추가로 공지된 PD-1 항체 및 다른 PD-1 억제제는 WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335, WO 2011/066389, WO 2011/161699, WO 2012/145493, 미국 특허 번호 7,635,757 및 8,217,149, 및 미국 특허 공개 번호 2009/0317368에 기재된 것을 포함한다. WO2013/173223에 개시된 항-PD-1 항체 중 임의의 것이 또한 사용될 수 있다. 이들 항체 중 1종과 결합에 대해 경쟁하고/거나 이와 PD-1 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항-PD-1 항체가 또한 조합 치료에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 상기-언급된 항체와 적어도 약 90% 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0696] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 각각 서열식별번호: 449 및 450에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 니볼루맵, 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 항체는 니볼루맵의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 갖는다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 381에 제시된 서열을 갖는 니볼루맵의 VH의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 382에 제시된 서열을 갖는 니볼루맵의 VL의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 383-385에 제시된 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 386-388에 제시된 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 381 및/또는 서열식별번호: 382에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및/또는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 389 및/또는 서열식별번호: 390에 제시된 핵산 서열에 의해 코딩된 중쇄 가변 (VH) 및/또는 경쇄 가변 (VL) 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 381 또는 서열식별번호: 382와 적어도 약 90%, 예를 들어, 적어도 약 90%, 95%, 또는 99% 가변 영역 동일성을 갖는다.

[0697] 예를 들어 본원에 제공된 조합 요법의 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 WO2016/075099에 기재된 MEDI9447 또는 Phen 0203hIgG1 또는 WO2016/055609에 기재된 항-CD73 항체이다. 예를 들어, MEDI9447은 본원에 제공된 요법에 따라 항-PD-L1 항체, 예를 들어, MEDI4736과 조합될 수 있다. 예를 들어, 이는 1, 2, 3, 또는 4주마다 투여될 수 있고, 여기서 이는 둘 다 동일한 날에 서로 수분 또는 수시간 내에 투여된다.

[0698] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 5×10^{-8} M 이하의 K_D 로 인간 PD-1에 결합하거나, 1×10^{-8} M 이하의 K_D 로 인간 PD-1에 결합하거나, 5×10^{-9} M 이하의 K_D 로 인간 PD-1에 결합하거나, 또는 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-10} M 또는 그 미만의 K_D 로 인간 PD-1에 결합한다.

[0699] 대상체에게 길항제 항-CD73 항체 및 길항제 PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체가 치료 용량 미만으로 투여되거나, 항-PD-L1 항체가 치료 용량 미만으로 투여되거나, 또는 둘 다 치료 용량 미만으로 투여된다. 대상체에게 항-CD73 항체 및 치료 용량 미만의 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 인간 서열 모노클로날 항체이고, 항-CD73 항체는 인간 서열 모노클로날 항체, 예컨대 본원에 기재된 11F11, 4C3, 4D4, 10D2, 11A6, 24H2, 5F8, 6E11, 7A11, CD73.3, CD73.4, CD73.5, CD73.6, CD73.7, CD73.8, CD73.9, CD73.10 또는 CD73.11의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체 또는

본원에 기재된 또 다른 길항제 항-CD73 항체이다.

[0700] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서 12A4로 지칭됨), 또는 PCT 공개 WO 07/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에 기재된 3G10, 12A4, 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 및 13G4의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736 (항-B7-H1로도 공지됨) 또는 MPDL3280A (RG7446으로도 공지됨)이다. WO2013/173223, WO2011/066389, WO2012/145493, 미국 특허 번호 7,635,757 및 8,217,149 및 미국 공개 번호 2009/145493에 개시된 항-PD-L1 항체 중 임의의 것이 또한 사용될 수 있다. 이들 항체 중 임의의 것과 경쟁하고/거나 이와 동일한 에피토프에 결합하는 항-PD-L1 항체가 또한 조합 치료에 사용될 수 있다.

[0701] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 5×10^{-8} M 이하의 K_D 로 인간 PD-L1에 결합하거나, 1×10^{-8} M 이하의 K_D 로 인간 PD-L1에 결합하거나, 5×10^{-9} M 이하의 K_D 로 인간 PD-L1에 결합하거나, 또는 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-10} M 또는 그 미만의 K_D 로 인간 PD-L1에 결합한다.

[0702] 대상체에게 본원에 기재된 항-CD73 항체 및 CTLA-4 길항제 항체를 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체가 치료 용량 미만으로 투여되거나, 항-CTLA-4 항체가 치료 용량 미만으로 투여되거나, 또는 둘 다 치료 용량 미만으로 투여된다. 대상체에게 항-CD73 항체 및 치료 용량 미만의 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 예르보이™ (이필리무맵 또는 항체 10D1, PCT 공개 WO 01/14424에 기재됨), 트레멜리무맵 (이전에 티실리무맵, CP-675,206), 모노클로날 또는 하기 공개물 중 임의의 것에 기재된 항-CTLA-4 항체: WO 98/42752; WO 00/37504; 미국 특허 번호 6,207,156; 문헌 [Hurwitz et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95(17):10067-10071; Camacho et al. (2004) J. Clin. Oncology 22(145): Abstract No. 2505 (antibody CP-675206); 및 Mokyr et al. (1998) Cancer Res. 58:5301-5304]로 이루어진 군으로부터 선택된 항체이다. WO2013/173223에 개시된 항-CTLA-4 항체 중 임의의 것이 또한 사용될 수 있다.

[0703] 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 5×10^{-8} M 이하의 K_D 로 인간 CTLA-4에 결합하거나, 1×10^{-8} M 이하의 K_D 로 인간 CTLA-4에 결합하거나, 5×10^{-9} M 이하의 K_D 로 인간 CTLA-4에 결합하거나, 또는 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-10} M 또는 그 미만의 K_D 로 인간 CTLA-4에 결합한다.

[0704] 대상체에게 항-CD73 항체 및 항-LAG-3 항체를 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가 실시양태에서, 항-CD73 항체가 치료 용량 미만으로 투여되거나, 항-LAG-3 항체가 치료 용량 미만으로 투여되거나, 또는 둘 다 치료 용량 미만으로 투여된다. 대상체에게 항-CD73 항체 및 치료 용량 미만의 항-LAG-3 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 인간 서열 모노클로날 항체이고, 항-CD73 항체는 인간 서열 모노클로날 항체, 예컨대 본원에 기재된 11F11, 4C3, 4D4, 10D2, 11A6, 24H2, 5F8, 6E11, 7A11, CD73.3, CD73.4, CD73.5, CD73.6, CD73.7, CD73.8, CD73.9, CD73.10 또는 CD73.11의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체 또는 본원에 기재된 또 다른 길항제 항-CD73 항체이다. 항-LAG3 항체의 예는 미국 특허 공개 번호 US2011/0150892, 및 WO2014/008218에 기재된 항체 25F7, 26H10, 25E3, 8B7, 11F2 또는 17E5의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 BMS-986016이다. 사용될 수 있는 다른 관련 기술분야 인식 항-LAG-3 항체는, US 2011/007023에 기재된 IMP731을 포함한다. IMP-321이 또한 사용될 수 있다. 이들 항체 중 임의의 것과 경쟁하고/거나 이러한 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-LAG-3 항체가 또한 조합 치료에 사용될 수 있다.

[0705] 특정 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 5×10^{-8} M 이하의 K_D 로 인간 LAG-3에 결합하거나, 1×10^{-8} M 이하의 K_D 로 인간 LAG-3에 결합하거나, 5×10^{-9} M 이하의 K_D 로 인간 LAG-3에 결합하거나, 또는 1×10^{-8} M 내지 1×10^{-10} M 또는 그 미만의 K_D 로 인간 LAG-3에 결합한다.

[0706] 특정 실시양태에서, 항-CD73 항체는 항-GITR 효능제 항체, 예를 들어, 6C8의 CDR 서열을 갖는 항체, 예를 들어

WO2006/105021에 기재된 바와 같은, 6C8의 CDR 서열을 갖는 인간화 항체; WO2011/028683에 기재된 항-GITR 항체의 CDR을 포함하는 항체; JP2008278814에 기재된 항-GITR 항체의 CDR을 포함하는 항체; 또는 PCT/US2015/033991에 기재된 항-GITR 항체의 CDR을 포함하는 항체와 함께 투여된다.

[0707] 본원에 기재된 항-CD73 항체, 및 1종 이상의 제2 표적 항원, 예컨대 LAG-3 및/또는 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1에 대한 길항제, 예를 들어 길항제 항체의 투여는 환자에서 암성 세포에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다. 본 개시내용의 항체를 사용하여 성장이 억제될 수 있는 암은 전형적으로 면역요법에 대해 반응성인 암을 포함한다. 본 개시내용의 조합 요법을 사용하여 치료하기 위한 암의 대표적인 예는, 항-CD73 항체에 의한 단독 요법의 논의에서 상기 구체적으로 열거된 암을 포함한다.

[0708] 특정 실시양태에서, 본원에 논의된 치료 항체의 조합은 제약상 허용되는 담체 중의 단일 조성물로서 공동으로 투여될 수 있거나, 또는 제약상 허용되는 담체 중에 각각의 항체를 갖는 개별 조성물로서 공동으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치료 항체의 조합은 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 및 항-CD73 항체가 순차적으로 투여될 수 있고, 예컨대 항-CTLA-4 항체가 제1로 투여되고 항-CD73 항체가 제2로 투여되거나, 또는 항-CD73 항체가 제1로 투여되고 항-CTLA-4 항체가 제2로 투여된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항-PD-1 항체 및 항-CD73 항체가 순차적으로 투여될 수 있고, 예컨대 항-PD-1 항체가 제1로 투여되고 항-CD73 항체가 제2로 투여되거나, 또는 항-CD73 항체가 제1로 투여되고 항-PD-1 항체가 제2로 투여된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항-PD-L1 항체 및 항-CD73 항체가 순차적으로 투여될 수 있고, 예컨대 항-PD-L1 항체가 제1로 투여되고 항-CD73 항체가 제2로 투여되거나, 또는 항-CD73 항체가 제1로 투여되고 항-PD-L1 항체가 제2로 투여된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항-LAG-3 항체 및 항-CD73 항체가 순차적으로 투여될 수 있고, 예컨대 항-LAG-3 항체가 제1로 투여되고 항-CD73 항체가 제2로 투여되거나, 또는 항-CD73 항체가 제1로 투여되고 항-LAG-3 항체가 제2로 투여된다.

[0709] 또한, 1종 초과 용량의 조합 요법이 순차적으로 투여되는 경우에, 순차적 투여의 순서는 각각의 투여 시점에 역전되거나 또는 동일한 순서로 유지될 수 있거나, 순차적 투여는 공동 투여와 조합될 수 있거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 예를 들어, 조합 항-CTLA-4 항체 및 항-CD73 항체의 제1 투여는 공동일 수 있고, 제2 투여는 순차적으로, 항-CTLA-4 항체가 제1이고 항-CD73 항체가 제2일 수 있고, 제3 투여는 순차적으로, 항-CD73 항체가 제1이고 항-CTLA-4 항체가 제2일 수 있는 등이다. 추가적으로 또는 대안적으로, 조합 항-PD-1 항체 및 항-CD73 항체의 제1 투여는 공동일 수 있고, 제2 투여는 순차적으로, 항-PD-1 항체가 제1이고 항-CD73 항체가 제2일 수 있고, 제3 투여는 순차적으로, 항-CD73 항체가 제1이고 항-PD-1 항체가 제2일 수 있는 등이다. 추가적으로 또는 대안적으로, 조합 항-PD-L1 항체 및 항-CD73 항체의 제1 투여는 공동일 수 있고, 제2 투여는 순차적으로, 항-PD-L1 항체가 제1이고 항-CD73 항체가 제2일 수 있고, 제3 투여는 순차적으로, 항-CD73 항체가 제1이고 항-PD-L1 항체가 제2일 수 있는 등이다. 추가적으로 또는 대안적으로, 조합 항-LAG-3 항체 및 항-CD73 항체의 제1 투여는 공동일 수 있고, 제2 투여는 순차적으로, 항-LAG-3 항체가 제1이고 항-CD73 항체가 제2일 수 있고, 제3 투여는 순차적으로, 항-CD73 항체가 제1이고 항-LAG-3 항체가 제2일 수 있는 등이다. 또 다른 대표적인 투여 계획은 순차적으로, 항-CD73이 제1이고 항-CTLA-4 항체 (및/또는 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체 및/또는 항-LAG-3 항체)가 제2인 제1 투여를 수반할 수 있고, 후속 투여는 공동일 수 있다.

[0710] 한 실시양태에서, 면역계의 자극으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 갖는 대상체는 면역-종양학 작용제 및 항-CD73 항체를 대상체에게 투여하는 것에 의해 치료되고, 여기서 면역-종양학 작용제는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 효능작용 CD137 항체이다. 적합한 CD137 항체는, 예를 들어, 우렐루맵 또는 PF-05082566 (WO12/32433)을 포함한다.

[0711] 한 실시양태에서, 면역계의 자극으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 갖는 대상체는 면역-종양학 작용제 및 항-CD73 항체를 대상체에게 투여하는 것에 의해 치료되고, 여기서 면역-종양학 작용제는 OX40 효능제, 예컨대 효능작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40 항체는, 예를 들어, MEDI-6383, MEDI-6469 또는 MOXR0916 (RG7888; WO06/029879)을 포함한다.

[0712] 한 실시양태에서, 면역계의 자극으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 갖는 대상체는 면역-종양학 작용제 및 항-CD73 항체를 대상체에게 투여하는 것에 의해 치료되고, 여기서 면역-종양학 작용제는 CD40 효능제, 예컨대 효능작용 CD40 항체이다. 특정 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 길항제, 예컨대 길항작용 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는, 예를 들어, 루카투무맵 (HCD122), 다세투주맵 (SGN-40), CP-870,893 또는 카이 롱(Chi Lob) 7/4를 포함한다.

[0713] 한 실시양태에서, 면역계의 자극으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 갖는 대

상체는 면역-종양학 작용제 및 항-CD73 항체를 대상체에게 투여하는 것에 의해 치료되고, 여기서 면역-종양학 작용제는 CD27 효능제, 예컨대 효능작용 CD27 항체이다. 적합한 CD27 항체는, 예를 들어, 바를리루맵 (CDX-1127)을 포함한다.

[0714] 한 실시양태에서, 면역계의 자극으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 갖는 대상체는 면역-종양학 작용제 및 항-CD73 항체를 대상체에게 투여하는 것에 의해 치료되고, 여기서 면역-종양학 작용제는 MGA271 (B7H3에 대한 것) (WO11/109400)이다.

[0715] 한 실시양태에서, 면역계의 자극으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 갖는 대상체는 면역-종양학 작용제 및 항-CD73 항체를 대상체에게 투여하는 것에 의해 치료되고, 여기서 면역-종양학 작용제는 KIR 길항제, 예컨대 리틸루맵이다.

[0716] 한 실시양태에서, 면역계의 자극으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 갖는 대상체는 면역-종양학 작용제 및 항-CD73 항체를 대상체에게 투여하는 것에 의해 치료되고, 여기서 면역-종양학 작용제는 IDO 길항제이다. 적합한 IDO 길항제는, 예를 들어, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), 인독시모드, NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237) 또는 F001287을 포함한다.

[0717] 한 실시양태에서, 면역계의 자극으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 갖는 대상체는 면역-종양학 작용제 및 항-CD73 항체를 대상체에게 투여하는 것에 의해 치료되고, 여기서 면역-종양학 작용제는 톨-유사 수용체 효능제, 예를 들어 TLR2/4 효능제 (예를 들어, 바실루스 칼메트-게랭(Bacillus Calmette-Guerin)); TLR7 효능제 (예를 들어, 힐토놀 또는 이미퀴모드); TLR7/8 효능제 (예를 들어, 레시퀴모드); 또는 TLR9 효능제 (예를 들어, CpG7909)이다.

[0718] 한 실시양태에서, 면역계의 자극으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 갖는 대상체는 면역-종양학 작용제 및 항-CD73 항체를 대상체에게 투여하는 것에 의해 치료되고, 여기서 면역-종양학 작용제는 TGF- β 억제제, 예를 들어 GC1008, LY2157299, TEW7197, 또는 IMC-TR1이다.

[0719] 한 측면에서, 항-CD73 항체는 제2 작용제, 예를 들어 면역-종양학 작용제의 투여 전에 순차적으로 투여된다. 한 측면에서, 항-CD73 항체는 제2 작용제, 예를 들어 면역-종양학 작용제와 공동으로 투여된다. 한 측면에서, 항-CD73 항체는 제2 작용제의 투여 후에 순차적으로 투여된다. 2종의 작용제의 투여는 예를 들어 30분, 60분, 90분, 120분, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 5일, 7일, 또는 1주 이상 이격된 시간에 시작될 수 있거나, 또는 제2 작용제의 투여는 제1 작용제가 투여되고 예를 들어 30분, 60분, 90분, 120분, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 5일, 7일, 또는 1주 초과 후에 시작될 수 있다.

[0720] 특정 측면에서, 항-CD73 항체 및 제2 작용제, 예를 들어 면역-종양학 작용제는 환자에게 동시에 투여되고, 예를 들어 동시에, 예를 들어 30 또는 60분의 기간에 걸쳐 주입된다. 항-CD73 항체는 제2 작용제, 예를 들어 면역-종양학 작용제와 공동-제제화될 수 있다.

[0721] 임의로 1종 이상의 추가의 면역요법 항체 (예를 들어, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 차단)와 조합된 항-CD73은 임의로, 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩티드, 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극성 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 추가로 조합될 수 있다 (He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28). 사용될 수 있는 종양 백신의 비-제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포 (하기에 추가로 논의됨)를 포함한다. 조합된 CD73 억제 및 1종 이상의 추가의 항체 (예를 들어, CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단)는 또한, 표준 암 치료와 추가로 조합될 수 있다. 예를 들어, 조합된 CD73 억제 및 1종 이상의 추가의 항체 (예를 들어, CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단)는 화학요법적 요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이들 경우에, 본 개시내용의 조합과 함께 투여되는 다른 화학요법 시약의 용량은 감소될 수 있다 (Mokyr et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). 이러한 조합의 예는 흑색종을 치료하기 위한 데카르바진과 추가로 조합된, 추가의 항체, 예컨대 항-CTLA-4 항체 및/또는 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체 및/또는 항-LAG-3 항체의 존재 또는 부재 하의 항-CD73 길항제 항체의 조합이다. 또 다른 예는 흑색종 치료를 위한 인터류킨-2 (IL-2)와 추가로 조합된, 항-CTLA-4 항체 및/또는 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체 및/또는 LAG-3 항체의 존재 또는 부재 하의 항-CD73 항체의 조합이다. CD73 억제 및 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단과 화학요법과의 조합 사용의 배후의 과학적 근거는 대부분의 화학요법 화합물의 세포독성 작용의 결과인 세포 사

멸이 항원 제시 경로에서 증가된 수준의 종양 항원을 발생시킬 것이라는 것이다. 세포 사멸을 통해 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단 항체의 존재 또는 부재 하에 조합된 CD73 억제와 함께 상승작용을 발생시킬 수 있는 다른 조합 요법은 방사선, 수술 및 호르몬 고갈을 포함한다. 이들 프로토콜 각각은 숙주에서 종양 항원의 공급원을 생성한다. 혈관신생 억제제가 또한 조합된 CD73 억제 및 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단과 조합될 수 있다. 혈관신생의 억제는 종양 세포 사멸로 이어지고, 이는 숙주 항원 제시 경로 내로 공급되는 종양 항원의 공급원일 수 있다.

[0722] 임의로 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단 항체와 조합된 항-CD73 길항제 항체는 또한, Fc α 또는 Fc γ 수용체-발현 이펙터 세포를 종양 세포로 표적화하는 이중특이적 항체와 조합되어 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,922,845 및 5,837,243 참조). 이중특이적 항체를 사용하여 2개의 별도의 항원을 표적화할 수 있다. 이들 반응의 T 세포 부문은 조합된 CD73 억제 및 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단의 사용에 의해 증대될 것이다.

[0723] 또 다른 예에서, 임의로 추가의 면역자극제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 및/또는 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체 및/또는 LAG-3 작용제, 예를 들어 항체와 조합된 항-CD73 길항제 항체는 항신생물성 항체, 예컨대 리툭산(Rituxan)[®] (리툭시맵), 헤르셉틴(Herceptin)[®] (트라스투주맵), 벅사르(Bexxar)[®] (토시투모맵), 제발린(Zevalin)[®] (이브리투모맵), 캄파트(Campath)[®] (알렘투주맵), 림포사이드(Lymphocide)[®] (에프르투주맵), 아바스틴(Avastin)[®] (베바시주맵), 및 타르세바(Tarceva)[®] (에를로티닙) 등과 함께 사용될 수 있다. 예로서 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 항암 항체 또는 독소에 접합된 항암 항체를 사용한 치료는 암 세포 (예를 들어, 종양 세포) 사멸로 이어질 수 있고, 이는 면역자극제, 예를 들어 CD73, CTLA-4, PD-1, PD-L1 또는 LAG-3 작용제, 예를 들어 항체에 의해 매개되는 면역 반응을 강화할 것이다. 예시적인 실시양태에서, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암 종양)의 치료는 항암제, 예를 들어 항체를, 항-CD73 및 임의로 추가의 면역자극제, 예를 들어, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 작용제, 예를 들어 항체와 공동으로 또는 순차적으로 또는 그의 임의의 조합으로 조합하는 것을 포함할 수 있으며, 이는 숙주에 의한 항종양 면역 반응을 강화할 수 있다.

[0724] 종양은 광범위한 메카니즘에 의해 숙주의 면역 감시를 피한다. 이들 메카니즘 중 많은 부분이 종양에 의해 발현되고 면역억제성인 단백질의 불활성화에 의해 극복될 수 있다. 이들은 특히, TGF- β (Kehrl et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard & O'Garra (1992) Immunology Today 13: 198-200), 및 Fas 리간드 (Hahne et al. (1996) Science 274: 1363-1365)를 포함한다. 이들 엔티티 각각에 대한 항체를, 추가의 면역자극제, 예를 들어, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 작용제, 예컨대 항체의 존재 또는 부재 하에 항-CD73 항체와 추가로 조합하여, 면역억제제의 효과를 상쇄시키고 숙주에 의한 항종양 면역 반응을 선호할 수 있다.

[0725] 숙주 면역 반응성을 활성화시키기 위해 사용될 수 있는 다른 작용제, 예를 들어 항체는 추가의 면역자극제, 예컨대 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 항체의 존재 또는 부재 하에 항-CD73 항체와 조합하여 추가로 사용될 수 있다. 이들은 DC 기능 및 항원 제시를 활성화시키는 수지상 세포의 표면 상의 분자를 포함한다. 항-CD40 항체 (Ridge et al., 상기 문헌)가, 항-CD73 항체 및 임의로 추가의 면역자극제, 예를 들어, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 작용제, 예를 들어, 항체와 함께 사용될 수 있다. T 세포 공동자극 분자 (Weinberg et al., 상기 문헌, Melero et al., 상기 문헌, Hutloff et al., 상기 문헌)에 대한 다른 활성화 항체가 또한 증가된 수준의 T 세포 활성화를 제공할 수 있다.

[0726] 상기 논의된 바와 같이, 조혈 기원의 다양한 종양을 치료하기 위해 현재 골수 이식이 사용되고 있다. 항-CD73 면역요법을 단독으로 사용하거나 또는 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단과 조합하여 사용하여 공여자 생착된 종양 특이적 T 세포의 유효성을 증가시킬 수 있다.

[0727] 여러 실험적 치료 프로토콜은 항원 특이적 T 세포를 생체의 활성화 및 확장하고 이들 세포를 수용자 내로 입양 전달하여, 종양에 대항한 항원-특이적 T 세포를 활성화시키는 것을 포함한다 (Greenberg & Riddell; 상기 문헌). 이들 방법은 또한, 감염체, 예컨대 CMV에 대한 T 세포 반응을 활성화시키기 위해 사용될 수 있다. 추가의 면역자극 요법, 예를 들어 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 항체의 존재 또는 부재 하에, 항-CD73의 존재 하에서의 생체의 활성화는 입양 전달된 T 세포의 빈도 및 활성을 증가시키는 것으로 예상될 수 있다.

[0728] 항-CD73 항체를 치료 용량 미만의 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 작용제, 예를 들어 항체와 함께 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제를 사용하여 과다증식성 질환 (예를 들어,

암)의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법은 비흡수성 스테로이드를 환자에게 투여함으로써, 면역자극성 치료 항체-유도된 결장염 또는 설사의 발병률을 저하시키는 방법을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, "비-흡수성 스테로이드"는 간에서의 대사 후, 스테로이드의 생체내 이용 효율이 낮도록, 즉 약 20% 미만이 되도록 광범위한 1차 통과 대사를 나타내는 글루코코르티코이드이다. 본원에 기재된 한 실시양태에서, 비-흡수성 스테로이드는 부데소니드이다. 부데소니드는 경구 투여 후, 주로 간에 의해 광범위하게 대사되는, 국소적으로 작용하는 글루코코르티코스테로이드이다. 엔토코르트 EC(ENTOCORT EC)® (아스트라-제네카(Astra-Zeneca))는 회장 및 결장 전체에 대한 약물 전달을 최적화하기 위해 개발된 부데소니드의 pH- 및 시간-의존성 경구 제형이다. 엔토코르트 EC®는 회장 및/또는 상행 결장과 관련된 경도 내지 중등도의 크론병의 치료를 위해 미국에서 승인되었다. 크론병의 치료를 위한 엔토코르트 EC®의 통상적인 경구 투여량은 6 내지 9 mg/일이다. 엔토코르트 EC®는 흡수되기 전에 장에서 방출되고 소화관 점막에 보유된다. 일단 소화관 점막 표적 조직을 관통하면, 엔토코르트 EC®는 간에서의 시토크롬 P450 시스템에 의해 광범위하게 대사되어, 무시할만한 수준의 글루코코르티코이드 활성을 지닌 대사물로 된다. 따라서, 생체내 이용 효율은 낮다 (약 10%). 이러한 부데소니드의 낮은 생체내 이용 효율은 덜 광범위한 1차 통과 대사를 수반한 다른 글루코코르티코이드와 비교해서 개선된 치료 비를 초래한다. 부데소니드는 전신-작용 코르티코스테로이드보다, 더 낮은 시상하부-뇌하수체 억제제를 포함하여, 더 적은 유해 사건을 발생시킨다. 그러나, 엔토코르트 EC®를 만성적으로 투여하면, 전신 글루코코르티코이드 효과, 예컨대 부신피질 항진증 및 부신 억제가 초래될 수 있다. 문헌 [PDR 58th ed. 2004; 608-610]을 참조한다.

[0729] 추가 실시양태에서, 비-흡수성 스테로이드와 함께, CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단 (즉, 면역자극 치료 항체 항-CD73 및 임의로 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 항체)의 의한 CD73 억제제는 살리실레이트와 추가로 조합될 수 있다. 살리실레이트는 5-ASA 작용제, 예컨대, 예를 들어: 술파살라진 (아줄피딘(AZULFIDINE)®, 파마시아 & 업존(Pharmacia & UpJohn)); 올살라진 (디펜툼(DIPENTUM)®, 파마시아 & 업존); 발살라지드 (콜라잘(COLAZAL)®, 살릭스 파마슈티칼스, 인크.(Salix Pharmaceuticals, Inc.)); 및 메살라민 (아사콜(ASACOL)®, 프록터 & 갬블 파마슈티칼스(Procter & Gamble Pharmaceuticals)); 펜타사(PENTASA)®, 샤이어 유에스(Shire US); 카나사(CANASA)®, 악스칸 스칸디파마, 인크.(Axcan Scandipharm, Inc.); 로와사(ROWASA)®, 솔베이(Solvay))를 포함한다.

[0730] 본원에 기재된 방법에 따라, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 LAG-3 항체 및 비-흡수성 스테로이드의 존재 하에 항-CD73과 조합되어 투여되는 살리실레이트는 면역자극 항체에 의해 유도된 결장염의 발병률을 저하시킬 목적으로 살리실레이트와 비-흡수성 스테로이드의 임의의 중복 또는 순차적 투여를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에 기재된 면역자극 항체에 의해 유도된 결장염의 발병률을 저하시키는 방법은 살리실레이트와 비-흡수성 스테로이드를 공동으로 또는 순차적으로 투여하거나 (예를 들어, 비-흡수성 스테로이드 투여 6시간 후에 살리실레이트를 투여함), 또는 그의 임의의 조합으로 투여하는 것을 포괄한다. 추가로, 살리실레이트와 비-흡수성 스테로이드는 동일한 경로에 의해 (예를 들어, 둘 다 경구로 투여됨) 또는 상이한 경로에 의해 (예를 들어, 살리실레이트는 경구로 투여되고, 비-흡수성 스테로이드는 직장으로 투여됨) 투여될 수 있고, 이는 항-CD73 및 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 항체를 투여하기 위해 사용된 경로(들)와 상이할 수 있다.

[0731] 본원에 기재된 항-CD73 항체 및 조합 항체 요법은 또한, 치료하고자 하는 적응증 (예를 들어, 암)에 대한 그의 특정한 유용성에 대해 선택되는, 다른 널리 공지된 요법과 함께 사용될 수 있다. 본원에 기재된 항-CD73 항체의 조합은 공지된 제약상 허용되는 작용제(들)와 순차적으로 사용될 수 있다.

[0732] 예를 들어, 본원에 기재된 항-CD73 항체 및 조합 항체 요법은 추가의 치료, 예컨대 방사선 조사, 화학요법 (예를 들어, 캄프토테신 (CPT-11), 5-플루오로우라실 (5-FU), 시스플라틴, 독소루비신, 이리노테칸, 파클리탁셀, 겐시타빈, 시스플라틴, 파클리탁셀, 카르보플라틴-파클리탁셀 (탁솔), 독소루비신, 5-fu, 또는 캄프토테신 + apo21/TRAIL (6X 콤보)을 사용함), 1종 이상의 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테오미드 또는 MG132), 1종 이상의 Bcl-2 억제제 (예를 들어, BH3I-2' (bcl-x1 억제제), 인돌아민 디옥시게나제-1 (IDO1) 억제제 (예를 들어, INCB24360), AT-101 (R-(-)-고시폴 유도체), ABT-263 (소분자), GX-15-070 (오바토클락스), 또는 MCL-1 (골수성 백혈병 세포 분화 단백질-1) 길항제), iAP (아포토시스 단백질의 억제제) 길항제 (예를 들어, smac7, smac4, 소분자 smac 모방체, 합성 smac 펩티드 (문헌 [Fulda et al., Nat Med 2002;8:808-15] 참조), ISIS23722 (LY2181308), 또는 AEG-35156 (GEM-640)), HDAC (히스톤 데아세틸라제) 억제제, 항-CD20 항체 (예를 들어, 리툽시맙), 혈관형성 억제제 (예를 들어, 베바시주맙), VEGF 및 VEGFR을 표적화하는 항혈관형성제 (예를 들어, 아바스틴), 합성 트리테르페노이드 (문헌 [Hyer et al., Cancer Research 2005;65:4799-808] 참조), c-

FLIP (세포성 FLICE-억제성 단백질) 조정제 (예를 들어, PPAR γ (퍼옥시솜 증식자-활성화 수용체 γ)의 자연 및 합성 리간드, 5809354 또는 5569100), 키나제 억제제 (예를 들어, 소라페닙), 트라스투주맙, 세툽시맙, 템시롤리무스, mTOR 억제제, 예컨대 라파마이신 및 템시롤리무스, 보르테조미드, JAK2 억제제, HSP90 억제제, PI3K-AKT 억제제, 레날틸도미드, GSK3 β 억제제, IAP 억제제 및/또는 유전자독성 약물과 조합하여 (예를 들어, 동시에 또는 별도로) 사용될 수 있다.

- [0733] 본원에 기재된 항-CD73 항체 및 조합 항체 요법은 1종 이상의 항증식 세포독성제와 조합하여 추가로 사용될 수 있다. 항증식 세포독성제로서 사용될 수 있는 화합물 부류는 다음을 포함하지만, 그에 제한되지 않는다:
- [0734] 알킬화제 (질소 머스타드, 에틸렌이민 유도제, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠을 포함하나 이에 제한되지는 않음): 우라실 머스타드, 클로르메틴, 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)TM 포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포아민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 데카라바진, 및 테모졸로미드.
- [0735] 항대사제 (비제한적으로, 폴산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제 포함): 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈, 6-메르캅토피리딘, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 겐시타빈.
- [0736] 길항제 항-CD73 항체와 조합하는데 적합한 항증식제: 관련 기술분야에 공지된 다른 마이크로튜불린 안정화제에 더하여, 비제한적으로, 탁산, 파클리탁셀 (파클리탁셀은 탁솔(TAXOL)TM로서 상업적으로 입수가능함), 도세탁셀, 디스코데르몰리드 (DDM), 디티오스타틴 (DCT), 펠로루시드 A, 에포틸론, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 에포틸론 E, 에포틸론 F, 푸라노에포틸론 D, 테스옥시에포틸론 B1, [17]-데히드로테스옥시에포틸론 B, [18]-데히드로테스옥시에포틸론 B, C12,13-시클로프로필-에포틸론 A, C6-C8 가교된 에포틸론 A, 트랜스-9,10-데히드로에포틸론 D, 시스-9,10-데히드로에포틸론 D, 16-테스메틸에포틸론 B, 에포틸론 B10, 디스코데르몰리드, 파투필론 (EPO-906), KOS-862, KOS-1584, ZK-EPO, ABJ-789, XAA296A (디스코데르몰리드), T2T-1027 (소블리도틴), ILX-651 (타시도틴 히드로클로라이드), 할리콘드린 B, 에리블린 메실레이트 (E-7389), 헤미아스테를린 (HTI-286), E-7974, 크립토피신, LY-355703, 메이탄시노이드 면역접합체 (DM-1), MKC-1, ABT-751, T1-38067, T-900607, SB-715992 (이스피네시브), SB-743921, MK-0731, STA-5312, 엘레우테로빈, 17베타-아세톡시-2-에톡시-6-옥소-B-호모-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-올, 시클로스트렙틴, 이소라울리말리드, 라울리말리드, 4-에피-7-데히드록시-14,16-디메틸-(+)-디스코데르몰리드, 및 크립토틸론 1.
- [0737] 본원에 기재된 항-CD73 항체를 사용한 치료와 함께 또는 그 전에, 비정상적으로 증식하는 세포를 정지기로 만드는 것이 바람직한 경우에, 호르몬 및 스테로이드 (합성 유사체 포함), 예컨대 17 α -에틸에스트라디올, 디에틸 스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스토락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 히드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤리드, 플루타미드, 토레미펜, 졸라텍스(ZOLADEX)TM를 환자에게 투여할 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 조성물을 사용하는 경우에, 임상 세팅에서 종양 성장 또는 전이를 조정하는데 사용되는 다른 작용제, 예컨대 항모방제가 또한 원하는 만큼 투여될 수 있다.
- [0738] 화학요법제를 안전하고 유효하게 투여하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 또한, 그의 투여가 표준 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 많은 화학요법제의 투여가 문헌 [Physicians' Desk Reference (PDR), e.g., 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, N.J. 07645-1742, USA)]에 기재되어 있고; 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0739] 화학요법제(들) 및/또는 방사선 요법은 관련 기술분야에 널리 공지된 치료 프로토콜에 따라 투여될 수 있다. 화학요법제(들) 및/또는 방사선 요법의 투여는 치료하고자 하는 질환 및 이러한 질환에 대한 화학요법제(들) 및/또는 방사선 요법의 공지된 효과에 따라 달라질 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 또한, 숙련된 임상주의 지식에 따라, 치료 프로토콜 (예를 들어, 투여량 및 투여 시간)은 환자에 대해 관찰된, 투여된 치료제의 효과의 관점에서, 및 투여된 치료제에 대해 관찰된, 질환의 반응의 관점에서 달라질 수 있다.
- [0740] VIII. 키트 및 단위 투여 형태
- [0741] 또한, 항-CD73 항체 (예를 들어, CD73.4-IgG2/IgG1.1f) 및 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 예컨대 니볼루맙), 및 제약상 허용되는 담체를, 상기 방법에 사용하기 위해 적합화된 치료 유효량으로 함유하는 제

약 조성물을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 키트는 임의로, 암 (예를 들어, 고형 종양)을 갖는 환자에게 조성물을 투여하기 위해 진료의 (예를 들어, 의사, 간호사, 또는 환자)가 내부에 함유된 조성물을 투여하도록 하는, 예를 들어 투여 스케줄을 포함하는 지침서를 또한 포함할 수 있다. 키트는 또한 시린지를 포함할 수 있다.

[0742] 임의로, 키트는 상기 제공된 방법에 따른 단일 투여를 위한 유효량의 항-CD73 또는 면역-종양학 작용제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)를 각각 함유하는 단일-용량 제약 조성물의 다중 패키지를 포함한다. 제약 조성물(들)을 투여하는데 필요한 기기 또는 장치가 또한 키트에 포함될 수 있다. 예를 들어, 키트는 항-CD73 또는 항-PD-1 항체의 양을 함유하는 1개 이상의 사전-충전된 시린지를 제공할 수 있다.

[0743] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 인간 환자에서 고형 종양을 치료하기 위한 키트를 제공한다:

[0744] (a) 서열식별번호: 135에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 8 또는 12에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CD73 항체의 용량;

[0745] (b) 서열식별번호: 381에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 382에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD-1 항체의 용량; 및

[0746] (c) 본원에 기재된 방법에서 항-CD73 항체 및 항-PD-1 항체를 사용하는 것에 대한 지침서.

[0747] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본 출원의 전반에 걸쳐 인용된 모든 도면 및 모든 참고문헌, 진뱅크 서열, 특허 및 공개 특허 출원의 내용은 명백하게 본원에 참조로 포함된다. 특히, PCT 공개 WO09/045957, WO09/073533, WO09/073546, WO09/054863, WO2016/075099, WO2016/055609, PCT/US2013/072918, PCT/US15/61639 및 미국 특허 공개 번호 2011/0150892 및 2016/129108의 개시내용은 명백하게 본원에 참조로 포함된다.

[0748] 실시예

[0749] 실시예 1: 인간 항-CD73 항체의 생성

[0750] 인간 항-인간 CD73 모노클로날 항체를, HuMAb® 트랜스제닉 마우스 ("HuMAb"은 뉴저지주 프린스턴 소재의 메다 렉스, 인크.의 상표명임)의 Hco7, Hco27, Hco20, Hco12, Hco17, 및 Hc2 계통 및 KM 마우스 (KM 마우스® 계통은 PCT 공개 WO 02/43478에 기재된 바와 같은 SC20 트랜스크로모솜을 함유함)에서 생성하였다. HC2/KCo27 HuMAb 마우스 및 KM 마우스는 미국 특허 번호 5,770,429 및 5,545,806에 기재된 바와 같이 생성하였고, 그의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0751] 다양한 유전자형의 트랜스제닉 마우스 (예컨대 KM, Hco7, Hco27, Hco20, Hco12, Hco17 및 Hc2)를 포함한 마우스를 상이한 면역화 전략 (상이한 항원, 상이한 용량, 지속기간, 투여 경로 (발바닥 (fp), 복강내 (ip) 및 피하 (sc)) 및 아주반트 (CFA/IFA, 리비 및 항체) 등)에 의해 면역화하였다. 마우스로부터 융합이 수행되었고, 이를 스크리닝하고, 이들 융합으로부터 항체를 확인하였다. 추가의 특징화는 11F11-1, 11F11-2, 4C3-1, 4C3-2, 4C3-3, 4D4-1, 10D2-1, 10D2-2, 11A6-1, 24H2-1, 5F8-1, 5F8-2, 6E11-1, 및 7A11-1로 지정된 항체를 포함한, 특정한 관심 항체의 단리로 이어졌다. 표 7 (하기)은 각각의 항체에 대한 중쇄의 IgG 이소형 및 동종이형, 뿐만 아니라 경쇄의 유형을 제공한다. 경쇄에서만 상이한 항체는 대쉬 다음에 상이한 숫자로 표시된다. 예를 들어, 11F11-1은 11F11-2와 동일한 중쇄를 갖지만, 11F11-1은 경쇄 VK1을 갖는 반면에, 11F11-2는 경쇄 VK2를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 표에서 항체의 VH 영역에 기초한 제조항 항체는 우세한 경쇄를 사용하여 제조되었다.

[0752] 표 7:

클론	이소형	우세한 경쇄	다른 발현된 경쇄
11F11	IgG2	VK2	VK1
4C3	IgG1za	VK1	VK2, VK3
4D4	IgG2	VK1	
10D2	IgG4	VK2	VK1
11A6	IgG1za	VK1	
24H2	IgG4	VK1	
5F8	IgG1za	VK1	VK2
6E11	IgG1za	VK1	
7A11	IgG1za	VK1	

[0753]

[0754] 각각의 항체의 중쇄 및 경쇄, VH 및 VL 도메인 및 CDR의 전장 서열의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열이 서열 목록 및 표 37에 제공된다. VH 및 VL 아미노산 서열이 또한 도 1a 내지 17b에 제공되고, 다양한 항체의 VH 및 VL 아미노산 서열의 정렬이 도 35에 제공된다 (CDR 서열은 볼드체임).

[0755] 실시예 2: 가변 영역 내의 아미노산 치환 및 이소형 변이

[0756] 하기 아미노산 잔기 (주위 아미노산이 제시되고, 돌연변이된 아미노산은 밑줄로 표시됨): T25 (프레임워크 돌연변이; ...RLSCATSGFTF...), L52 (CDR2 돌연변이; ...WVAVILYDGSN...), G54 (CDR2 돌연변이; ...VILYDGSNKYY...) 및 V94 (프레임워크 돌연변이; ...AEDTAVYYCAR...)에서 돌연변이 중 1개 이상을 도입하여 항체 11F11의 VH 영역의 프레임워크 영역을 돌연변이시켰다. 구축물의 명칭 및 그들 각각에서의 치환을 표 8에 제시한다:

[0757] 표 8.

Ab 명칭	유래 Ab	치환
CD73.3	4C3	V94A
CD73.4	11F11	T25A
CD73.5		T25S
CD73.6		T25A, G54S
CD73.7		T25S, G54S
CD73.8		T25A, L52W, G54S
CD73.9		T25S, L52W, G54S
CD73.10		T25A, L52W, G54E
CD73.11*	4D4	A25, W52, E54

[0758]

[0759] * CD73.11은 4D4이고, 단리된 바와 같은 이들 아미노산 잔기를 함유하였다. 이는 비교 목적을 위해 표에 열거된다.

[0760] 또한, 항체 11F11 및 4D4의 불변 영역을, C219S 치환을 갖는 IgG2 불변 영역 (CH1, 힌지, CH2 및 CH3) ("IgG2CS"; 서열식별번호: 267), 치환 L234A, L235E, G237A, A330S 및 P331S를 갖는 무이펙터 IgG1 불변 영역 ("IgG1.1f"; 서열식별번호: 268), 또는 IgG2 (C219S를 가짐)로부터의 CH1 및 힌지 및 IgG1 (A330S/P331S를 가짐)의 CH2 및 CH3을 함유하는 무이펙터 IgG1/IgG2 하이브리드 불변 영역 ("IgG2CS-IgG1.1f" 또는 "IgG2C219S-IgG1.1f"; 서열식별번호: 169)으로 스위칭하여 이를 변형시켰다. 제조된 구축물을 표 9에 열거한다.

[0761] 표 9.

Ab 명칭	유래 Ab	VH 치환	불변 영역	Ab의 명칭
CD73.4	11F11	T25A	IgG2CS	CD73.4-IgG2CS
CD73.4		T25A	IgG2CS-IgG1.1f	CD73.4-IgG2CS IgG1.1f
CD73.6		T25A, G54S	IgG2CS-IgG1.1f	CD73.6-IgG2CS IgG1.1f
CD73.8		T25A, L52W, G54S	IgG2CS-IgG1.1f	CD73.8-IgG2CS IgG1.1f
CD73.10		T25A, L52W, G54E	IgG2CS-IgG1.1f	CD73.10-IgG2CS IgG1.1f
CD73.10		T25A, L52W, G54E	IgG1.1f	CD73.10- IgG1.1f
CD73.10		T25A, L52W, G54E	IgG2CS	CD73.10-IgG2CS
CD73.11	4D4	A25, W52, E54	IgG2CS	CD73.11-IgG2CS

[0762]

[0763] CD73.4-IgG2CS IgG1.1f의 아미노산 서열은 도 18 (서열식별번호: 189)에 제시한다.

[0764] Ab CD73.3-CD73.11은 다음과 같이 제조하였다. 경쇄 VK2 (서열식별번호: 102)를, 11F11로부터 유래한 항체

(CD73.4, CD73.6, CD73.8 및 CD73.10)에 사용하였다. 중쇄 및 경쇄를 HEK293-6E 세포에서 발현시키고, 배양 배지를 형질감염 5일 후에 수거하였다.

[0765] 인간 Fc γ R에 대한 구축물의 결합을 SPR을 통해 측정하였다. IgG1.1 및 IgG2 분자에 대한 hCD64 및 hCD32a-H131 결합 데이터는 상이한 Fc에 대해 예상되는 값과 일치하였다. IgG1.1f는 가장 불활성 Fc이다. IgG2 및 IgG2-C219S는 IgG2에 대해 전형적 FcR 결합을 나타내었다. 예상된 바와 같이, IgG2-C219S-G1.1f에 대한 데이터는 야생형 IgG1 또는 IgG2보다 유의하게 더 약한 결합을 시사하였지만, IgG1.1f와 비교하여 증가된 결합을 시사하였다. IgG2-C219S-G1.1f는 약한 hCD32a-H131 결합 (K_D 2.3 μ M)을 가졌고, 모든 다른 Fc γ R에 대한 결합 친화도는 5 μ M 미만이었다. 시노 Fc γ R에 대한 IgG2-C219S-G1.1f의 결합 친화도는 5 μ M 초과였다. 인간 FcRn에 대한 IgG2-C219S-G1.1f 결합의 SPR 분석은 pH-의존적 결합을 보여주었다 (pH6에서 강함, 및 pH 7.4에서 빠른 해리와 함께 약한 결합).

[0766] 재조합 제제는 중쇄의 C-말단 Lys가 빈번하게 결여되어 있는 것으로 발견되었다. 예를 들어, Ab CD73.4.IgG2-C219S-G1.1f의 중쇄의 97%에 C-말단 리신이 결여되었다. 특정 제제는 중쇄의 N-말단 Q (글루타민)에 피로-Q를 가졌다. 예를 들어, Ab CD73.4.IgG2-C219S-G1.1f의 중쇄의 N-말단 글루타민의 94%가 피로-Q였다.

[0767] 실시예 3: 항-CD73 항체의 결합 특징

[0768] A. 표면 플라즈몬 공명 (SPR)

[0769] CD73 결합 동역학 및 친화도를 25°C에서 비아코어 T100 기기 (지이 헬스케어(GE Healthcare))를 사용하여 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 연구하였다.

[0770] 하나의 실험 포맷은 고정된 단백질 A 표면 상에 포획된 항체에 대한 hCD73의 N-말단 도메인 (인간 CD73의 잔기 26 - 336으로 이루어짐; N-hCD73으로 명명됨)의 결합을 시험하였다. 이들 실험을 위해, 단백질 A (피어스(Pierce))를, 0.01 M HEPES pH 7.4, 0.15 M NaCl, 3 mM EDTA, 0.005% v/v 트윈 20의 구동 완충제 중 에탄올아민 차단 존재 하에 표준 에틸(디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 (EDC) / N-히드록시숙신이미드 (NHS) 화학을 사용하여, CM5 센서 칩 (지이 헬스케어)의 유동 셀 1-4에 3000 - 4000 RU의 밀도로 고정시켰다. 동역학 실험은 먼저, 단백질 A 표면 상의 포획 항체 (5-10ug/ml)에 의해 10 ul/분의 30 s 접촉 시간을 사용하여 수행하였고, 180 s 회합 시간 및 360 s 해리 시간, 유량 30 ul/분을 사용하여 600, 200, 66.7, 22.2, 7.4, 및 2.5 nM N-hCD73-his를 결합시켰다. 이러한 동역학 실험을 위한 구동 완충제는 10 mM 인산나트륨, 130 mM 염화나트륨, 0.05% 트윈 20, pH 7.1이었다. 각각의 사이클 후 30 μ l/분의 유량으로 10 mM 글리신 pH 1.5의 2회의 30 s 펄스를 사용하여 표면을 재생시켰다. 센소그램 데이터를 이중-참조한 다음, 비아코어 T100 평가 소프트웨어 v2.0.4를 사용하여 1:1 랭뮤어 모델에 피팅시켜 회합률 상수 (k_a), 해리율 상수 (k_d), 및 평형 해리 상수 (K_D)를 결정하였다.

[0771] 결과를 표 10에 제시한다. 표는 상이한 실험으로부터의 데이터를 컴파일링한 것이다. 2개 이상 세트의 수가 제시된 항체의 경우, 각각의 세트는 개별 실험에서 수득된 데이터에 상응한다.

[0772] 표 10.

[0773] 25℃에서의 N-hCD73-his (hCD73(26-336)His)에 대한 CD73 mAb 결합의 동역학

mAb	Fc	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
11F11	IgG2	2.6E+05	4.2E-04	1.6
		2.9 E+05	1.6 E-04	0.56
4C3	IgG1	2.2E+04	2.4E-03	110
		2.4 E+04	2.2 E-03	92
4D4	IgG2	8.2E+04	7.7E-04	9.4
		7.9 E+04	4.9 E-04	6.2
10D2	IgG4	6.1E+05	9.5E-04	1.6
11A6	IgG1	5.5E+04	7.6E-03	140
1H9	IgG1	3.3E+05	9.3E-04	2.8
24H2	IgG4	2.3E+05	3.2E-03	14
5F8	IgG1	1.5E+05	6.0E-03	41
6E11	IgG1	5.7E+04	1.4E-03	25
7A11	IgG1	8.8E+05	3.8E-04	0.43
CD73.4	IgG1.1f	4.2 E+05	3.9 E-04	0.92
CD73.4	IgG2-C219S	2.9 E+05	1.6 E-04	0.55
		2.8 E+05	3.3 E-04	1.2
		2.9 E+05	3.7 E-04	1.3
		3.5 E+05	4.4 E-04	1.2
CD73.4	IgG2-C219S-IgG1.1f	3.1 E+05	3.5 E-04	1.1
		3.3 E+05	1.4 E-04	0.43
		3.1 E+05	1.3 E-04	0.42
		3.2 E+05	1.5 E-04	0.47
		3.1 E+05	4.1 E-04	1.4
		2.7 E+05	3.8 E-04	1.4
		3.0 E+05	4.1 E-04	1.4
		3.1 E+05	4.2 E-04	1.3
		3.2 E+05	4.3 E-04	1.3
		2.9 E+05	4.0 E-04	1.4
CD73.10	IgG1.1f	2.7 E+05	1.3 E-03	4.7
CD73.10	IgG2-C219S	2.2 E+05	1.4 E-03	6.2
		2.2 E+05	1.8 E-03	8.3
CD73.10	IgG2-C219S-IgG1.1f	2.4 E+05	1.4 E-03	5.7
		2.3 E+05	1.60E-03	6.8
CD73.3	IgG1.1f	1.6 E+04	3.6 E-03	220
CD73.11	IgG2-C219S	8.0 E+04	2.8 E-04	3.5

[0774]

		7.9 E+04	5.1 E-04	6.5
CD73.6	IgG1.1f	3.7 E+05	2.5 E-04	0.68
CD73.6	IgG2-C219S-IgG1.1f	3.0 E+05	2.2 E-04	0.72

[0775]

[0776] 표에서 K_D 는 1가 K_D , 즉 1가인 인간 CD73의 N-말단 부분에 대한 항체의 결합의 K_D 이다.

[0777] G54S 돌연변이는 허용되었고, 예측된 DG 이성질화 부위를 제거하면서 친화도를 약간 증가시키는 것으로 보였다. L52W 돌연변이는 친화도에서 대략 10배의 감소를 유발하는 것으로 보였다. 4D4 변이체는 고유한 CDR3 서열 및 상이한 동역학을 가졌다 (11F11 분자와 비교하여 더 느린 회합).

[0778] CD73.4- IgG2-C219S-IgG1.1f에 대한 10개의 실험으로부터의 평균 K_D 는 1.1 ± 0.4 nM이었다. 11F11에 비해 T25A 돌연변이는 친화도에 영향을 미치지 않았다.

- [0779] 결과는 모든 항-CD73 항체가 우수한 친화도로 인간 CD73에 결합하고 느린 해리율을 갖는다는 것을 보여준다.
- [0780] 결합 연구의 결과는 일부 항체가 원래의 항체 (즉, 11F11, 4C3 또는 4D4)에 비해 감소된 친화도를 갖기는 하지만, 11F11, 4C3 또는 4D4 내로의 돌연변이의 도입 후 또는 이소형 스위치 후에도 결합 활성이 유지되었다는 것을 나타내었다. 특히, CD73.10 (T25A,L52W,G54E)은 CD73.4 (T25A) 또는 CD73.11 (4D4)보다 더 신속한 해리율을 가졌다. 모든 IgG2 분자의 비교는 11F11 및 CD73.4 (11F11-T25A)가 가장 높은 1가 CD73 친화도 ($KD = 1.1 \text{ nM} \pm 0.4 \text{ nM}$)를 갖는다는 것을 나타내었다. CD73.10 (11F11-T25A, L52W, G54E)은 11F11 또는 CD73.4보다 ~10-배 더 낮은 CD73 친화도를 가졌다. 이는 L52W 또는 G54E 또는 둘 다의 돌연변이가 다른 11F11 서열과 조합되는 경우에 CD73 친화도를 감소시킨다는 것을 시사한다. 4D4 및 CD73.11은 CD73.10과 대등한 친화도를 가졌만 ($KD \sim 5 \text{ nM}$), 동역학은 상이하였다. 4C3 에피토프는 CD73의 N- 및 C-도메인의 영역을 포함하는 것으로 여겨지므로, 단리된 N-도메인에 대하여 측정된 KD 는 약했다 ($KD = 100\text{-}200 \text{ nM}$).
- [0781] K370N 돌연변이 (CH3 도메인에서 ... CLVNGFY...)를 갖는 CD73.4-IgG2/IgG1.1은, ELISA 검정에서 결정된 바와 같이, 인간 CD73에 결합하는 것으로 나타났다.
- [0782] 시노 CD73에 대한 CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f의 결합을 또한 조사하였다. 시노물구스 원숭이 CD73에의 결합에 대한 CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f의 특이성을, 25°C에서 비아코어 T100 기기 (지이 헬스케어)를 사용한 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 인간 CD73에의 결합 특이성과 비교하였다. 인간 CD73 (His 태그에 연결된 인간 CD73의 잔기 27 - 547로 이루어짐; hCD73-his로 명명됨) 또는 시노물구스 CD73 (His 태그에 연결된 시노물구스 CD73의 잔기 27 - 547로 이루어짐; cy-CD73-his로 명명됨)의 전장 세포외 도메인을, 고정된 단백질 A 표면 상에 포획된 항체에의 결합에 대해 시험하였다. 이들 실험을 위해, 단백질 A (피어스)를, 0.01 M HEPES pH 7.4, 0.15 M NaCl, 3 mM EDTA, 0.005% v/v 트윈 20의 구동 완충제 중 에탄올아민 차단 존재 하에 표준 에틸(디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 (EDC) / N-히드록시숙신이미드 (NHS) 화학을 사용하여, CM5 센서 칩 (지이 헬스케어)의 유동 셀 1-4에 3000 - 4000 RU의 밀도로 고정시켰다. 실험은 먼저, 단백질 A 표면 상의 포획 항체 (5-10ug/ml)에 의해 10 ul/분의 30 s 접촉 시간을 사용하여 수행하였고, 180 s 회합 시간 및 360 s 해리 시간, 유량 30 ul/분을 사용하여 600, 200, 66.7, 22.2, 7.4, 및 2.5 nM hCD73-his 또는 시노-CD73-his를 결합시켰다. 이들 실험을 위한 구동 완충제는 10 mM 인산나트륨, 130 mM 염화나트륨, 0.05% 트윈 20, pH 7.1이었다. 각각의 사이클 후 30 μ l/분의 유량으로 10 mM 글리신 pH 1.5의 2회의 30 s 펄스를 사용하여 표면을 재생시켰다.
- [0783] 결과를 도 19에 제시하였고, 이는 CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f가 시노 및 인간 CD73에 유사한 친화도 및 동역학으로 결합한다는 것을 나타내었다. CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f는 전장 인간 및 시노 CD73 이량체에 1nM 미만의 KD 로 결합하였다. 마우스 또는 래트 CD73에 대한 CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f의 어떠한 유의한 교차-반응성도 관찰되지 않았다.
- [0784] 11F11 항체로부터의 단리된 Fab 단편의 동역학 및 친화도를 또한 SPR에 의해 평가하였다. 이들 실험에서, 묶린 항-6xHis 항체로부터의 Fab 도메인을, EDC/NHS를 사용하여 CM5 센서 칩 상에 ~3000 RU의 밀도로 고정시켰다. 전장 hCD73-his가 10 ul/분의 30 s 접촉 시간에 의해 Fc2에 10 RU 밀도로 (1ug/ml hCD73-his), Fc3에 40 RU 밀도로 (5ug/ml hCD73-his) 및 Fc4에 160 RU 밀도로 (20ug/ml hCD73-his) 포획되었다. 다음으로, 11F11 Fab 단편 (펩신-절단된 L-시스테인-환원된 11F11 항체로부터 정제됨)을, 10 mM 인산나트륨, 130 mM 염화나트륨, 0.05% 트윈 20, pH 7.1의 구동 완충제 중 180 s 회합 시간, 600 s 해리 시간, 유량 30 ul/분을 사용하여 400, 135, 44.4, 14.8, 4.9, 1.7, 0.55 nM에서의 결합에 대해 시험하였다. 각각의 사이클 후 30 μ l/분의 유량으로 10 mM 글리신 pH 2.0의 2회의 15 s 펄스를 사용하여 표면을 재생시켰다. 센소그램 데이터를 이중-참조한 다음, 비아코어 T100 평가 소프트웨어 v2.0.4를 사용하여 1:1 랭뮤어 모델에 피팅시켜 회합률 상수 (k_a), 해리율 상수 (k_d), 및 평형 해리 상수 (K_D)를 결정하였다. 결과를 하기 표 11에 제시한다.
- [0785] 표 11.

[0786] 25°C에서의 hCD73-his 표면에 대한 11F11-Fab 결합의 동역학

hCD73-his 표면 밀도 (RU)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
10	1.2E+06	8.7E-04	0.73
40	1.2E+06	8.7E-04	0.73
160	1.1E+06	8.5E-04	0.77

[0787]

[0788] 따라서, 결과는 11F11 Fab 단편이 hCD73에 대해 높은 친화도 ($K_D \sim 0.74\text{nM}$)를 갖는다는 것을 보여준다.

[0789]

B. CD73 양성 세포에 대한 CD73 항체의 결합

[0790]

하기 방법을 사용하여, 2차 항체로서 알렉사 플루오르(Alexa Fluor)® 647 염소 항-인간 IgG (H+L), 인비트로젠 (Invitrogen) Cat#A-21445를 사용하여, Calu6 (CD73 내인성 발현자; 인간 폐 선암종 세포주), DMS114 (CD73 음성; 인간 소세포 폐암 세포주), CHO-시노CD73 (시노CD73-형질감염됨) 및 CHO-K1 (시노CD73 음성) 세포에 대해 CD73 항체를 사용하여 적정 결합 곡선을 생성하였다: 100000개 세포를 웰당 100uL PBS+2% FBS에 플레이트팅하고 20분 동안 차단시켰다. U-바닥 96-웰 플레이트를 사용하여, 항체 및 PBS+2% FBS의 부피를 하기 표 12에 의해 지시되는 바와 같이 합하였다.

[0791]

표 12.

클론	[스톡] (mg/mL)	[염색] (mg/ml)	Vol Ab (uL)	Vol TM (uL)
11F11	3.70	0.020	2.92	537.1
CD73.10-IgG1.1f	1.3	0.020	8.31	531.7
CD73.10-IgG2	1	0.020	10.80	529.2
CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f	1	0.020	1-/80	529.2
CD73.4-IgG2	2.3	0.020	4.70	535.3
CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f	2	0.020	5.40	534.6
CD73.4-IgG1.1f	2.3	0.020	4.70	535.3

[0792]

[0793]

450 uL PBS+2% FBS 내로 1/6 부피 (90uL)를 희석시켜 8-점 연속 희석을 수행하였다. 세포 플레이트를 1500 rpm 하에 5분 동안 회전시켰다. 플레이트의 웰당 100uL의 희석된 항체를 첨가하였다. 100uL PBS+2% FBS를 모든 다른 웰에 첨가하였다. 플레이트를 병상에서 45분 동안 염색하고, 1500 rpm에서 5분 동안 회전시키고, 웰당 200uL PBS + 2% FBS 중에서 2회 세척하였다. 비접합된 항체를 제공받은 웰, 플러스 세포주당 1개의 비염색된 웰을 100uL APC 항-인간 2차 항체 (20ug/mL) 중에 재현탁시켰다. 100uL PBS+2% FBS를 모든 다른 웰에 첨가하고, 병상에서 45분 동안 염색하였다. 플레이트를 1500rpm에서 5분 동안 회전시키고, 웰당 200uL PBS + 2% FBS 중에서 세척하였다. 플레이트를 다시 세척하고, 웰당 PBS 중 200uL 2% FBS 중에 재현탁시키고, 샘플을 실행시켰다.

[0794]

결과를 도 20aa, 20ab, 20ba, 20bb, 20ca, 20cb, 20da, 20db, 및 표 13에 제시하였고, 이는 모든 CD73 항체가 CD73을 자연 발현하는 세포 (Calu6 세포) 및 시노 CD73을 발현하도록 형질감염된 CHO 세포에는 결합하지만, 항체는 CD73을 발현하지 않는 세포 (DMS114 및 CHO-K1)에는 결합하지 않는다는 것을 나타내었다. 각각의 항체에 대해 수득된 결합의 EC50을 표 13에 제시한다.

[0795] 표 13.

항체	EC50 nM Calu6	EC50 nM CHO-시노CD73
11F11	0.78	0.58
CD73.10-IgG1.1f	0.64	0.67
CD73.10-IgG2	0.85	1.24
CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f	0.85	1.27
CD73.4-IgG2	0.49	0.34
CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f	0.53	0.51
CD73.4-IgG1.1f	0.43	0.45

[0796]

[0797] 인간 종양 세포주에 대한 CD73.4-IgG2-IgG1.1f의 결합의 EC50은 0.5nM (0.3 내지 0.67nM의 범위)이었다. 시노 CD73 형질감염된 CHO 세포에 대한 CD73.4-IgG2-IgG1.1f의 결합의 EC50은 0.3nM (0.1 내지 0.5nM의 범위)였다.

[0798] 인간 B 및 T 세포에 대한 CD73.4 항체의 결합을 또한 결정하였다. 림포라이트-H 세포 분리 구배 매질을 사용하여 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 분리하였다. PBMC를 연속 희석된 FITC-표지된 CD73.4-IgG2, CD73.4-IgG2-IgG1.1f, 또는 CD73.4-IgG1.1f 항체와 함께 인큐베이션하고, CD3 및 CD20에 대한 형광색소-표지된 항체를 사용하여 T 세포 및 B 세포를 확인하였다. 비염색된 것 및 FMO (형광 마이너스 1) 대조군 샘플에 대해 둘 다의 공여자로부터의 세포를 풀링하였다. 결과를 도 20e 및 f 및 표 14에 제시하였고, 이는 항체가 인간 B 및 T 세포에 특이적으로 결합한다는 것을 나타내었다.

[0799] 표 14: B 및 T 세포에 대한 CD73 항체의 결합의 IC50

	IC50 (nM) B 세포	IC50 (nM) T 세포
D316 mAb-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f	0.1648	0.1829
D316 mAb-CD73.4-IgG2	0.1588	0.1799
D316 mAb-CD73.4-IgG1.1f	0.0994	0.1263
D329 mAb-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f	0.1454	0.2406
D329 mAb-CD73.4-IgG2	0.07766	0.1348
D329 mAb-CD73.4-IgG1.1f	0.1356	0.2248

[0800]

[0801] C. 스캐차드 분석에 의한 CD73 항체의 결합 친화도

[0802] CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f (즉, CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f)를 IODO-GEN® 고체-상 아이오딘화 시약 (1,3,4,6-테트라클로로-3 α -6 α -디페닐 글리코우릴; 피어스(Pierce) 카탈로그 28600)을 사용하여 ¹²⁵I-Na (1 mCi; 퍼킨엘머 (PerkinElmer) 카탈로그 NEZ033H001MC)로 방사성아이오딘화하였다. 과량의 아이오다이드는 탈염 칼럼 (피어스 카탈로그 43243)를 사용하여 제거하였다. 표지된 항체의 분획을 수집하고, 위자드(Wizard) 1470 감마 카운터 (퍼킨엘머) 상에서 방사능을 분석하였다. 각각의 분획에서 ¹²⁵I-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f 농도를 인비트로젠의 큐비트(Qubit)® 형광계를 사용하여 계산하였다. 방사성순도는 피크 단백질 및 방사성 분획의 박층 크로마토그래피 (TLC) (파인스타 테크놀로지(Pinestar Technology) 카탈로그 151 005)에 의해 확립하였다.

[0803] 인간 B 세포에 대한 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 결합: 인간 B 세포를 ¹²⁵I-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 적정과 함께 인큐베이션하여 인간 B 세포에 대한 결합을 입증하였다. 비특이적 결합은 100-배 물 과량의 비표지된 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 적정의 존재 하에서의 결합에 의해 결정하였고, 이를 이어서 총 분당 카운트 (CPM)로부터 차감하여 특이적 결합을 계산하였다. ¹²⁵I-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f 농도 대 CPM의 선형 표준 곡선을 사용하여 결합된 ¹²⁵I-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 최대 nM을 외삽하고, 그에 의해 세포당 수용체 수를 계산하였다.

[0804] 인간 Calu-6 세포에 대한 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 결합. Calu-6 세포를 ¹²⁵I-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 적정과 함께 인큐베이션하여 인간 폐 종양 세포에 대한 결합을 입증하였다. 비특이적 결합은 100-배 물 과량의 비표지된 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 적정의 존재 하에서의 결합에 의해 결정하였고, 이를 이어서 총 CPM으로부터

차감하여 특이적 결합을 계산하였다. ^{125}I -CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f 농도 대 CPM의 선형 표준 곡선을 사용하여 결합된 ^{125}I -CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 최대 nM을 외삽하고, 그에 의해 세포당 수용체 수를 계산하였다.

[0805] CHO-시노몰구스 CD73 형질감염체에 대한 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 결합. 시노 CD73을 발현하는 CHO 세포를 ^{125}I -CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 적정과 함께 인큐베이션하여 시노 CD73에 대한 결합을 입증하였다. 비특이적 결합은 100-배 몰 과량의 비표지된 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 적정의 존재 하에서의 결합에 의해 결정하였고, 이를 이어서 총 CPM으로부터 차감하여 특이적 결합을 계산하였다. ^{125}I -CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f 농도 대 CPM의 선형 표준 곡선을 사용하여 결합된 ^{125}I -CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f의 최대 nM을 외삽하고, 그에 의해 세포당 수용체 수를 계산하였다.

[0806] 스캐차드 분석의 결과는 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f가 인간 B 세포에 0.03 nM의 평형 해리 상수 (KD)로 (도 20g), Calu-6 세포 상의 인간 CD73에 0.30 nM의 KD로 (도 20h), 및 CHO-시노CD73 형질감염체에 0.04 nM의 KD로 (도 20i) 특이적으로 결합한다는 것을 보여주었다.

[0807] 따라서, CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f는 또한 스캐차드에 의해 높은 친화도로 세포 상에서 발현된 CD73에 결합하는 것으로 밝혀졌고, 이는 유동 세포측정 결과에 의해 추가로 지지된다.

[0808] 실시예 4: 항-CD73 항체의 생물물리학적 특성

[0809] A. 인라인 다중-각도 광 산란 검출기에 커플링된 크기-배제 크로마토그래피 (SEC-MALS)

[0810] CD73 mAb의 올리고머 상태를 인라인 다중-각도 광 산란 검출기에 커플링된 크기-배제 크로마토그래피 (SEC-MALS)에 의해 검사하였다. 0.5 mL/분으로 구동되는, 0.02% Na 아지드 (0.1 μm 여과됨)를 함유하는 200 mM K_2HPO_4 , 150 mM NaCl, pH 6.8을 함유하는 완충제 중에서, 프로미넌스 시마즈(Prominence Shimadzu) UFLC에 커플링된 쇼텍스 프로테인(Shodex PROTEIN) KW-803 칼럼 상에서 등용매 분리를 수행하였다. SIL-20AC 프로미넌스 시마즈 오토샘플러를 사용하여 샘플을 칼럼에 주입하고, 직렬로 연결된 3개의 온라인 검출기: 프로미넌스 SPD-20AD 다이오드 어레이 UV/vis 분광광도계에 이어, 와이어트 미니다운(Wyatt miniDAWN)TM 트레오스(TREOS) 다중-각도 광 산란 검출기, 이어서 와이어트 옵티랩 T-렉스(Wyatt Optilab T-rEX) 굴절률 검출기로부터 데이터를 수집하였다. 데이터 (하기 표 15에 제시된 바와 같음)를 수집하고, 아스트라 (와이어트) 및 랩솔루션즈 (시마즈) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 결과를 표 15에 제시한다.

[0811] B. 시차 주사 열량측정 (DSC)

[0812] CD73 mAb의 열적 안정성을 마이크로칼(MicroCal) 모세관 DSC 기기 (지이 헬스케어)를 사용하여 결정하였다. 항체를 PBS pH 7.1 중 0.5 - 0.75 mg/ml의 농도에서 분석하였다. DSC 기기 기준선을 안정화하고 일관된 열 이력을 획득하기 위해, 샘플 분석 전 샘플 및 참조 세포 둘 다에서 완충제 단독의 다중 스캔을 기록하였다. 샘플 스캔은 샘플 세포 중에 mAb를 함유하였고 참조 세포 중에 PBS pH 7.1을 함유하였다. 모든 스캔은 5분 프리-사이클 온도조절장치 기간을 사용하고 포스트-사이클 온도조절장치 기간 없이 60° /hr의 스캔 속도로 10-110°C에서 실행하였다. 마이크로칼 오리진 캡 DSC 분석 소프트웨어를 사용하여 데이터 (하기 표 15에 제시된 바와 같음)를 분석하였다. 적절한 완충제-완충제 블랭크 스캔을 샘플-완충제 데이터로부터 차감하고, 데이터를 비-2-상태 모델에 피팅함으로써 전이 중간점 온도 (T_m) 값을 결정하였다. 결과를 표 15에 제시한다. T_{m1} , T_{m2} 및 T_{m3} 은 항체 내의 상이한 도메인에 대한 T_m 이다.

[0813] 표 15. SEC-MALS 및 DSC

mAb	Fc	SEC %HMW	SEC %단량체	SEC %LMW	MALS 질량 (주요 피크 / 단량체)	DSC Tonset (oC)	DSC Tm1 (oC)	DSC Tm2 (oC)	DSC Tm3 (oC)
7A11		0.5	98.5	0.5	146.3	56.0	64.8	70.2	82.8
6E11		2.1	97.6	0.1	145.2	55.0	62.3	72.0	83.3
11F11		0.8	99.2	0.0	143.3	64.0	73.3	78.0	
5F8		2.3	97.7	0.0	143.8	59.0	68.7	82.7	
4C3		0.9	94.4	4.5	142.7	60.0	66.9	71.2	82.7
11A6		4.8	94.0	0.0	143.2	61.0	66.0	71.4	82.1
10D2		1.1	98.8	0.0	141.4	61.0	67.7	77.1	
24H2		0.0	100.0	0.0	142.4	62.0	71.7	76.9	79.8
4D4		3.2	96.8	0.0	144.2	62.0	71.7	77.0	79.9
CD73.4	IgG1.1f		98.2	1.8	140.4	59	65.5	81.2	
CD73.4	IgG2- C219S					60	72.9	77.5	
CD73.4	IgG2- C219S- IgG1.1f	0.4	99.6		141.5	59	68.4	78.3	
CD73.10	IgG1.1f	0.4	99.6		135.9	55	64.2	78.2	
CD73.10	IgG2- C219S		100		152	61	73.2	77.0	
CD73.10	IgG2- C219S- IgG1.1f		100		139.5	61	70.4	76.5	84.1
CD73.3	IgG1.1f	0.6	99.4		146.1	56	64.8	75.0	83.4
CD73.11	IgG2- C219S					61	73.4	77.9	
CD73.6	IgG1.1f	0.2	99.7	0.0	142.0	58	64.2	79.7	
CD73.6	IgG2- C219S- IgG1.1f	0.3	99.7	0.1	142.3	60	70.1	77.4	84.6

[0814]

[0815] 결과는 모든 항체가 대부분 단량체이고 안정하다는 것을 보여준다.

[0816] CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f의 면역원성을 공여자 혈액을 사용하여 시험관내 면역원성 검정에서 시험하였다. 결과는 낮은 예측된 면역원성을 나타내었다.

[0817] 실시예 5: 항-CD73 Ab에 의한 효소적 활성의 억제

[0818] A. 비드-결합된 CD73 효소적 활성의 억제

[0819] 항-CD73 항체에 의한 비드-결합된 CD73 효소적 활성 억제를 평가하기 위해, 다음 물질 및 방법을 사용하였다:

[0820] 물질

[0821] TM 완충제: 물 중 25mM 트리스, 5mM MgCl₂

[0822] 0.5mM 인산나트륨 완충제, pH8.0

[0823] 세척 완충제 (10mL 0.5mM 인산나트륨, pH8.0; 10mL 5M NaCl; 34mL 물; 10uL 트윈-20)

[0824] 아데노신 5'-모노포스페이트 디소듐 염, 시그마 Cat#01930-%G, TM 완충제 중 300mM

[0825] 아데노신 5'-트리포스페이트 디소듐 염 수화물, 시그마 Cat#A6419-1G, TM 완충제 중 100mM

[0826] rhCD73, 0.781mg/mL

[0827] 시노 CD73, 시노 바이올로지칼 인크.(Sino Biological Inc.) Cat#90192-C08H

[0828] 자석 his-태그 비드, 인비트로젠 Cat# 10103D

[0829] 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® 발광 세포 생존율 검정, 프로메가(Promega) Cat#G7572

[0830] mAb0, CD73에 결합하지 않는 비관련 항체

[0831] 방법

[0832] 표 16에 제시된 바와 같이 부피를 합하고 3-배 희석시킴으로써 (225uL를 450uL TM 완충제로 옮김), 표 16에 열거된 항-CD73 항체의 6-점 연속 희석을 수행하였다 (최대 농도 10ug/mL). IgG2 힌지를 갖는 모든 항체는 C219S 돌연변이를 함유하였다.

[0833] 표 16.

클론	[스톡] (mg/mL)	[Stim] (mg/mL)	Vol Ab (uL)	Vol TM (uL)
mAbO	5.38	0.010	1.25	673.7
F3713.11F11.F3.A4	3.70	0.010	1.82	673.2
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f	1.3	0.010	5.19	669.8
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2	1	0.010	6.75	668.3
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f	1	0.010	6.75	668.3
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2	2.3	0.010	2.93	672.1
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f	2	0.010	3.38	671.6
mAb-CD73.4-Vh-IgG1.1f	2.3	0.010	2.93	672.1

[0834]

[0835] 자석 비드 (샘플당 2uL 비드)를 마이크로원심분리 튜브 내의 1mL 인산나트륨 완충제 중에서 세척하였다. 비드를 자석으로 끌어내어 400uL TM 완충제 중에 재현탁시켰다. 각각의 CD73 종에 대해: 개별 튜브에서, CD73 (샘플당 75ng)을 TM과 합하여 부피가 최대 400uL가 되게 하였다. 블랭크 비드 (CD73 없음)를 위한 제3의 튜브를 제조하였다. 비드 현탁액을 rhCD73 용액과 합하고, 실온에서 5분 동안 진탕기 상에서 혼합하였다. 비드를 자석으로 끌어내고, 비드를 1mL 세척 완충제 중에서 세척하였다. 비드를 자석으로 끌어내고, TM 완충제 (샘플당 40uL) 중에 재현탁시켰다. 비드를 PCR 96-웰 플레이트 (웰당 40uL)로 옮겼다. 웰당 200uL의 연속 희석된 CD73 HuMab를 플레이트에 첨가하고, 잘 혼합하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 각각 700uL의 400uM ATP (8X) 및 1.2mM AMP (8X)를 제조하였다. 각각 650uL를 합하여 4X AMP/ATP 스톡 혼합물을 만들었다. 비드를 끌어내고, 웰당 200uL TM 완충제로 2회 세척하였다. 비드를 다시 끌어내고 30uL TM 완충제 중에 재현탁시켰다. 30uL 비드를 96 웰 흑색 플레이트로 옮겼다. AMP/ATP의 10 uL의 4x 스톡 용액 (최종 농도 150uM AMP/50uM ATP)을 첨가하고 혼합하였다. 대조군 웰 (최종 농도 150uM AMP 및/또는 50uM ATP)을 40uL 부피로 첨가하였다. 플레이트를 37°C에서 15분 동안 인큐베이션하였다.

[0836] 결과를 도 21aa, 21ab, 21ba, 및 21bb, 및 표 17에 제시한다.

[0837] 표 17:

mAB	Fc	EC50 (nM)
11F11	IgG2	3.98
4C3	IgG1	3.63
4D4	IgG2	5.31
10D2	IgG1	6.94
11A6	IgG1	3.12
24H2	IgG1	4.18
5F8	IgG1	5.76
6E11	IgG1	3.71
7A11	IgG1	2.86
CD73.4	IgG1.1f	3.25
CD73.4	IgG2-C219S	2.72
CD73.4	IgG2-C219S-IgG1.1f	2.97
CD73.10	IgG1.1f	4.69
CD73.10	IgG2-C219S	7.54
CD73.10	IgG2-C219S-IgG1.1f	4.84

[0838]

[0839] 시노 CD73의 효소적 억제의 결과를 표 18에 제시한다.

표 18:

mAB	Fc	EC50 (nM)
CD73.4	IgG1.1f	7.123
CD73.4	IgG2-C219S	3.658
CD73.4	IgG2-C219S-IgG1.1f	4.572
CD73.10	IgG1.1f	10.2
CD73.10	IgG2-C219S	8.783
CD73.10	IgG2-C219S-IgG1.1f	9.935

결과는 항체 용량이 인간 CD73의 효소적 활성을 의존적으로 억제한다는 것을 보여준다. CD73.4.IgG2-C219S-IgG1.1f는 재조합 인간 CD73 효소 억제 검정에서 2.97 (2.9 내지 3.1nM의 범위)의 EC50을 갖는다. CD73.4.IgG2-C219S-IgG1.1f는 재조합 시노 CD73 효소 억제 검정에서 3.7 (1.6 내지 12.6 nM의 범위)의 EC50을 갖는다. 따라서, 시험된 CD73에 대한 모든 항체는 비드 결합된 인간 및 시노 CD73 효소적 활성을 억제하였다.

B. Calu6 세포에서의 CD73 효소적 활성의 억제

본 실시예는 항-CD73 항체에 의한 처리 후 AMP의 CD73 탈인산화에 대한 Calu6 (CD73 양성) 및 DMS-114 (CD73 음성) 세포의 평가를 기재한다.

물질:

CD73 항체; 하기 표 참조

Mab0 대조군 항체, 5.38mg/mL

TM 완충제: 물 중 25mM 트리스, 5mM MgCl₂

아데노신 5'-모노포스페이트 디소듐 염, 시그마 Cat#01930-5G, TM 완충제 중 300mM

아데노신 5'-트리포스페이트 디소듐 염 수화물, 시그마 Cat#A6419-1G, TM 완충제 중 100mM

rhCD73, 0.781mg/mL

셀타이터-글로® 발광 세포 생존을 검정, 프로메가 Cat#G7572

방법:

U-바닥 96-웰 플레이트에서 하기 표 19에 제시된 바와 같이 정제된 항체 및 PBS의 부피를 합하여 항체를 연속로 희석하였다. 항체와의 6-점 연속 희석 (최대 농도 25ug/mL, 300uL), 및 5-배 희석, 60uL의 240uL PBS로의 전송을 행하였다. IgG2 힌지를 갖는 모든 항체는 C219S 돌연변이를 함유하였다.

표 19.

클론	Conc (mg/mL)	Vol Ab (uL)	Vol PBS (uL)
mAbO	5.38	1.39	298.6
F3713.11F11.F3.A4	3.70	2.03	298.0
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f	1.3	5.77	294.2
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2	1	7.50	292.5
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f	1	7.50	292.5
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2	2.3	3.26	296.7
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f	2	3.75	296.3
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f	2.3	3.26	296.7

베르센(Versene)을 사용하여 세포를 수거하고 카운팅하였다. 플레이트에 시딩하고, 1500rpm에서 5분 동안 회전시키고, 100uL 연속 희석된 항체 중에 재현탁시켰다. 모든 다른 웰을 100uL PBS 중에 재현탁시켰다. 37℃에서 20분 동안 인큐베이션하였다. AMP의 15mL 180uM 스톱을 TM 완충제 중에서 제조하였다.

플레이트를 1500rpm에서 5분 동안 회전시키고, 200uL PBS/웰로 1회 세척하였다. 플레이트를 다시 회전시키고,

100uL AMP 중에 재현탁시켰다. 모든 다른 웰을 100uL TM 완충제 중에 재현탁시켰다. 세포를 AMP와 함께 37℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다. TM 완충제 중 ATP의 7.5mL 60uM 스톱을 제조하였다. 플레이트를 1500rpm에서 5분 동안 회전시키고, 상청액 50uL를 흑색 96-웰 플레이트로 옮겼다. ATP 50uL를 첨가하였다. rhCD73을 양성 대조군으로서 특정 웰에 웰당 75ng으로 첨가하였다. rhCD73이 제공되지 않은 웰은 TM 완충제를 사용하여 최대 100uL가 되게 하였다. 최종 농도는 90uM AMP: 30uM ATP였다. 37℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 셀타이터글로 검정 (ATP를 검출함)을 위해, 웰당 100uL를 첨가하고, 플레이트를 판독하였다.

[0859] 결과를 도 22aa, 22ab, 22ba, 22bb, 및 표 20에 제시하였고, 이는 항-CD73 항체가 인간 CD73 양성 Calu6 세포에서 AMP의 탈인산화를 억제하지만 (또는 AMP 프로세싱을 감소시키지만), CD73 음성 DMS114 세포에서는 어떠한 효과도 갖지 않는다는 것을 나타내었다. CD73.4-IgG2S-IgG1.1f 항체의 인간 종양 세포주 Calu6에서의 내인성 세포성 CD73의 차단에 대한 EC50은 0.39nM (0.31 내지 0.48nM 범위)이었다. 이들 실험을 NCI-H292 (점막표피양 암종 세포주) 및 SK-MEL-24 (인간 흑색종 세포주) 세포에서 반복하였고, 결과는 유사하였다 (표 20).

[0860] 표 20:

항체	EC50 결합 Calu6 ¹ (nM)	EC50 enz. 억제 ² (nM)	EC50 Calu6 억제 ³ (nM)	EC50 SKMEL24 억제 ³ (nM)	EC50 H292 억제 ³ (nM)
11F11	0.78	3.980	0.70	3.15	0.81
4C3	2.00	3.63	3.43	13.29	4.48
4D4	0.82	5.31			
11A6	1.93	3.12	2.21		
5F8	11.65	5.76	8.10	110.19	13.46
7A11	0.35	2.86	0.95	3.72	1.31
24H2		4.18			
10D2		6.94			
6E11	0.63	3.71	1.54	3.43	1.34
CD73.4-IgG2CS	0.49	2.72	0.34		
CD73.4-IgG1.1f	0.43	3.25	0.37		
CD73.4-IgG2S-IgG1.1f	0.53	2.97	0.39		
CD73.10- IgG2S-IgG1.1f	0.85	4.84	0.77		
CD73.10-IgG1.1f	0.64	4.69	0.77		
CD73.10- IgG2S	0.85	7.54	0.84		

[0861]

[0862] ¹ 내인성 CD73 발현을 갖는 Calu6 세포에 대한 결합 적정. 항체를 2-6개의 독립적인 실험에서 시험하였고, 평균 값을 표시한다.

[0863] ² 본 실시예의 섹션 A로부터의 데이터. 항체를 1-5개의 독립적인 실험에서 시험하였고, 평균 값을 표시한다.

[0864] ³ 표시된 세포주에서의 세포성 CD73 활성의 억제. 항체를 2-4개의 독립적인 실험에서 시험하였고, 평균 값을 표시한다.

[0865] C. 이종 세포주 cAMP 검정에서의 CD73 효소적 활성의 억제

[0866] 균질 시간 분해 형광 (HTRF) cAMP 검정

[0867] CD73 항체를 0.2% BSA를 함유하는 PBS 완충제로 연속 희석시키고, 384 웰 백색 바닥 프록시플레이트 (퍼킨엘머, 매사추세츠주 윌섬)에 5 µl/웰로 플레이팅하였다. Calu-6 세포를 수거하고, 0.2% BSA를 함유하는 PBS 중에 재

현탁시킨 다음, 5 μ l의 세포 (300개 세포/웰)를 플레이트에 첨가하였다. 세포를 항체와 37°C 5% CO₂ 및 95% 습도에서 10분 동안 인큐베이션한 다음, 5 μ l/웰 80mM AMP를 첨가하였다. 세포를 추가로 AMP와 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이 시간 동안, HEK293/A2AR 세포를 수거하고, 0.2% BSA를 함유하는 PBS 중에 4십만개/ml로 희석하였다. 이를 검정 플레이트 내로 5 μ l/웰로 첨가하고, 37°C에서 1시간 동안 계속 인큐베이션하였다. 제조업체의 지침에 따라 용해 완충제 중 10 μ l/웰 cAMP-접합된 d2 및 10 μ l/웰 유로폼 크립테이트 접합된 항-cAMP 항체를 첨가하여, 균질 시간 분해 형광 (HTRF) 하이레인지 cAMP 검출 키트 (시스바이오(Cisbio), 매사추세츠주 베드포드)를 사용하여 HTRF 검정을 수행하였다. 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 엔비전(EnVision) 플레이트 판독기 (퍼킨엘머, 매사추세츠주 윌섬)를 사용하여 형광 공명 에너지 전달 (FRET) 신호 (665 및 615 nm)를 판독하였다. FRET 신호는 665 nm (수용자) 및 615 nm (공여자) 채널로부터의 신호의 비로서 계산하였고 이에 10,000을 곱하였다. IC₅₀ 및 Ymax를 측정하였다. Ymax는 내부 최대로서 100nM 용량의 11F11과 비교함으로써 결정하였다. 모든 계산은 100%로 설정된 이러한 대조군과 비교하여 억제 백분율로서 결정하였다.

[0868] 결과를 표 21에 제시하였고, 이는 항-CD73 mAb가 세포주 공동-배양 시스템을 사용한 이러한 cAMP 검정에서 상이한 효능 및 효력을 입증하였음을 나타내었다. 모든 Ab는 아데노신 생산에서 일부 감소를 나타내었고, 억제 정도는 스크리닝된 대부분의 Ab에 대해 유사하였다. 가장 큰 억제는 11F11, 11A6, 4C3 및 5F8에 대해 관찰되었다.

[0869] 표 21:

물질	IC50 (nM)	Ymax
APCP	1.29	97
11A6	4.87	84
5F8	13.17	80
4C3	9.02	80
11F11	0.75	76
7A11	0.95	45

[0870]

[0871] 또한 11F11 Fab 및 F(ab')₂를 사용하여 효소적 억제 검정을 수행하였다. 결과를 도 22c에 제시하였고, 이는 효소적 억제가 F(ab')₂ 단편에 의해 발생하지만, Fab 단편에 의해서는 발생하지 않는다는 것을 나타내었다. 따라서, 11F11 효소적 억제를 위해서는 Fc 영역이 요구되지 않지만, 2가는 요구된다.

[0872] 또한 상기 기재된 cAMP 검정을 사용하여, 표 26에 제시된 다양한 중쇄 불변 영역을 포함하는 CD73.4 항체에 대해 Calu6 세포에서의 효소적 억제를 결정하였다. 결과를 EC50 및 억제 수준 대 배경 ("S:B")과 관련하여 표 28의 마지막 2개의 칼럼에 제공한다. 결과는 모든 CD73.4 항체가 Calu6 세포에서 인간 CD73 효소적 활성을 억제한다는 것을 나타내었다.

[0873] D. CD73 효소적 활성 억제의 시간 경과

[0874] 효소적 활성의 억제를 또한 LC/MS/MS에 의해 아데노신 생산을 평가함으로써 시간 경과에 따라 평가하였다. Calu6 세포를 11F11 또는 4C3와 30분, 2시간 또는 4시간 동안 인큐베이션한 다음, 50 μ M AMP를 첨가하고, 표준 방법을 사용하여 LC/MS/MS에 의해 아데노신 생산을 평가하였다.

[0875] 질량 분광측정 조건 (제보(Xevo) TQ-S):

[0876] 기기: 제보 TQ-S (워터스(Waters) 2777C 포함)

조정 = CD73_아테노신_MRM_tune2.ipr	
이온화: (+) ESI	탈용매화 Temp (°C): 500
모세관 (kV): 0.9	탈용매화 기체 (L/Hr): 1000
콘 (V): 하기 참조	콘 기체 (L/Hr): 150
소스 오프셋 V): 50	네블라이저 (Bar): 7.0
LM 해상도 1: 2.81	HM 해상도 1: 15.00
LM 해상도 2: 2.93	HM 해상도 2: 15.00
이온 에너지 1: 0.4	이온 에너지 2: 0.9
충돌 기체 유동 (mL/분): 0.15	충돌: 하기 참조
처음 0.5분 동안 폐기물로 전환된 샘플	
워터스 제보 TQ-S	일련 번호: WAA021

[0877]

[0878] 결과를 도 22d에 제시하였고, 이는 인큐베이션 시간이 30분 시점에서 차이를 만들고, 11F11에 의한 억제에 4C3에 의한 것보다 더 빠르게 일어난다는 것을 나타내었다. 둘 다의 항체가 이후의 시점에서 등가의 억제를 달성했지만, 11F11 항체는 세포 내에서 CD73 효소적 활성을 보다 신속하게 억제하였다.

[0879] 실시예 6: CD73의 항체 매개된 내재화

[0880] CD73의 항-CD73 항체 매개된 내재화를 2종의 상이한 검정에서 측정하였다.

[0881] A. 고-함량 내재화 검정 (2시간 고정 시간 검정)

[0882] 항-CD73 항체를 사용하여, 2시간의 항체 인큐베이션 후에 세포 발현을 평가함으로써 Calu6 세포에서 항-CD73 항체 의존성 CD73 내재화를 시험하였다. 20 μ l의 완전 배지 (10% 열 불활성화 태아 소 혈청을 함유하는 깁코 (Gibco) RPMI 배지 1640) 중의 세포 (2,000개 세포/웰)를 384 BD 팔콘 플레이트에 플레이팅하고, 37°C 5% CO₂ 및 95% 습도에서 밤새 성장시켰다. 항-CD73 항체를 0.2% BSA를 함유하는 PBS 완충제로 연속 희석하고, 세포 플레이트에 5 μ l/웰로 첨가하였다. 세포를 37°C 5% CO₂ 및 95% 습도에서 2시간 동안 항체와 함께 인큐베이션한 다음, PBS 완충제로 1회 세척하였다. 이어서, 포름알데히드 (PBS 중 최종 4%)를 세포 플레이트에 20 μ l/웰로 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 모든 액체를 흡인하고, 세포를 30 μ l PBS로 1회 세척하였다. 검출 항체 (2.5 μ g/웰의 항-CD73 Ab CD73.10.IgG2C219S)를 15 μ g/웰로 고정된 세포 플레이트에 첨가하였다. 세포를 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 플레이트를 PBS 완충제로 2회 세척한 다음, 알렉사-488 염소 항 인간 및 DAPI를 함유하는 2차 항체를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 염색하였다. PBS 완충제에서 3회 세척한 후, 플레이트를 어레이스캔 Vti (Arrayscan Vti) (셀로믹스(Cellomics), 펜실베이니아 주 피츠버그) 상에서 영상화하였다. IC₅₀ 및 Ymax를 측정하였다. Ymax는 내부 최대로서 100 nM 용량의 11F11과 비교함으로써 결정하였다. 모든 계산은 100%로 설정된 이러한 대조군과 비교하여 내재화의 백분율로서 결정하였다.

[0883] 결과를 표 22에 제공한다.

[0884] 표 22:

mAb	불변 영역	에피토프 빈	EC50 (nM)	Ymax
11F11	IgG2	1	0.58	98
4C3	IgG1	2	ND	NA
4D4	IgG2	1	0.38	104
10D2	IgG1	1	ND	29
11A6	IgG1	1	ND	NA
24H2	IgG1	1	8.2	51
5F8	IgG1	2	ND	NA
6E11	IgG1	1	ND	NA
7A11	IgG1	1	2.59	50
CD73.4	IgG2-C219S-IgG1.1f	1	1.2	97
CD73.10	IgG1.1f	1	6.18	64
CD73.10	IgG2-C219S	1	0.67	99
CD73.10	IgG2-C219S-IgG1.1f	1	0.87	99

[0885]

[0886] ND = 검출되지 않음

[0887] NA = 적용가능하지 않음

[0888] 따라서, 결과는 인간 CD73 발현 세포주 Calu6에서 CD73.4.IgG2-C219S-IgG1.1f에 의해 매개되는 CD73 내재화의 EC50이 1.2 nM이고, 세포주에서의 내재화의 최대 수준이 97.5%라는 것을 나타내었다.

[0889] 또한 11F11 Fab 및 F(ab')₂를 사용하여 내재화 검정을 수행하였다. 결과를 도 22c에 제시하였고, 이는 내재화가 F(ab')₂ 단편에 의해 발생하지만, Fab 단편에 의해서는 발생하지 않는다는 것을 나타내었다. 따라서, 11F11 내재화를 위해 Fc 영역은 요구되지 않는다.

[0890] 내재화의 속도를 평가하기 위해 동역학적 내재화 연구를 수행하였다. 20 µl의 완전 배지 (10% 열 불활성화 태아 소 혈청을 함유하는 키크 RPMI 배지 1640) 중의 세포 (2,000개 세포/웰)를 384 BD 팔콘 플레이트에 플레이팅하고, 37°C 5% CO₂ 및 95% 습도에서 밤새 성장시켰다. CD73 항체를 0.2% BSA를 함유하는 PBS 완충제로 10 µg/ml로 희석하고, 세포 플레이트에 5 µl/웰로 첨가하였다. 세포를 37°C에서 0-2시간의 시간 경과 동안 항체와 함께 인큐베이션한 다음, PBS 완충제로 1회 세척하였다. 이어서, 포르말데히드 (PBS 중 최종 4%)로 실온에서 10분 동안 세포를 고정시킨 다음, 30ul PBS로 1회 세척하였다. 검출 항체 (2.5 µg/웰 항-CD73 Ab CD73.10.IgG2C219S)를 0.2% BSA를 함유하는 PBS 완충제로 희석하고, 15 µl/웰로 고정된 세포 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, PBS 완충제 중에서 3회 세척한 후, 2차 항체 알렉사488-염소 항 인간 및 DAPI를 첨가하였다. 세포를 실온에서 60분 동안 염색하고, 3회 세척한 후, 어레이스 캔 Vti (셀로믹스, 펜실베이니아주 피츠버그)를 사용하여 영상을 획득하였다. 결과를 도 23a - 23d 및 표 23 및 24에 제공한다. 표 24의 값은 도 23a - 23d에 제시된 데이터로부터 유래되었다.

[0891] 표 23:

세포주	세포 유형	11F11(IgG2) T _{1/2} (분)	6E11 1T _{1/2} (분)	CD73.10.IgG1.1f T _{1/2} (분)
Calu6	인간 폐 선암종	3.9	60.9	14.4
HCC44	비소세포 폐 암종	3.3	27.9	23.5
H2030	비소세포 폐 암종	3.3	40.3	18.3
H647	비소세포 폐 암종	45.7	N/A	N/A
H2228	비소세포 폐 암종	10.9	36.5	35.7
HCC15	비소세포 폐 암종	2.2	84.4	37.9
SKLU1	폐 선암종	6.8	18.0	17.2
SKMES1	흑색종	2.2	62.8	32.3
SW900	편평 세포 폐 암종	10.3	94.9	43.4

[0892]

[0893] 표 24: 4종의 인간 세포주에서의 CD73 항체의 T_{1/2} 및 % 내재화

	H228 세포		HCC15 세포		Calu6 세포		H2030 세포	
	T _{1/2} 분	% 내재화	T _{1/2} 분	% 내재화	T _{1/2} 분	% 내재화	T _{1/2} 분	% 내재화
CD73.11-IgG2CS	-	-	-	-	4.1	89	4.6	85
CD73.10-IgG2CS	9.7	93	2.6	91	3.0	91	3.3	85
CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f	9.4	92	3.0	91	3.1	91	4.3	87
CD73.4-IgG2CS	13.8	94	3.1	94	6.5	88	3.7	89
CD73.10-IgG1.1f	35.7	33	37.9	71	14.4	63	18.3	67
CD73.3-IgG1.1f	16.5	-47	>240	38	111.4	79	>120	27
11F11	10.9	96	2.2	94	3.9	87	3.3	90
4C3	7.6	-48	141.5	28	0.6	-6	>120	-34
6E11	36.5	13	84.4	64	107.4	68	40.32	51

[0894]

[0895] 결과는 일부 항체가 다른 것보다 더 내재화되기는 하였지만, 빈 1 항체 (11F11 및 그의 유도체 CD73.4 및 CD73.10)가 우수한 내재화 EC₅₀ 및 최대 값 (97.5%)을 제시하였음을 나타내었다. 11F11가 가장 활성이었고 수 분 내에 내재화되어, 30분에 플랫토에 도달한 반면에, 6E11 (또한 빈 1 항체, IgG1)은 보다 느리게 내재화되어, 약 1시간에 플랫토에 도달하였다 (도 23a-d). 빈 2 항체 (5F8 및 4C3)는 유의하게 내재화되지 않았다. 또한, IgG2 힌지 및 CH1 도메인의 존재는 내재화의 속도 및 정도를 증진시켰다. 이러한 경향은 여러 세포주에서 관찰되었다 (도 23a-d 및 표 24).

[0896] B. 유동 세포측정법에 의해 측정된 내재화

[0897] CD73의 항-CD73 항체 매개된 내재화를 또한 유동 세포측정법에 의해 시험하였다. 표시된 세포를 10 µg/mL의 표시된 항체와 함께 방상에서 30분 동안 인큐베이션하고, 수회 세척하고, 표시된 시간 동안 37°C로 옮겼다. 표시된 인큐베이션 시간 후 동일한 시간에 세포를 수거하였다. 세포를 1차 항체 (초기 인큐베이션에 사용된 것과 동일한 항체)로 다시 염색한 다음, 항-인간 2차 항체로 염색하였다. 이어서, 유동 세포측정법에 의해 세포를 CD73의 발현에 대해 검정하였다.

[0898] 결과를 도 23e 및 표 25에 제시하였고, 이는 상기 기재된 내재화 검정에서 수득된 것과 일치하며, IgG2 힌지 및 CH1을 갖는 모든 항체가 신속하고 완전한 내재화를 유도한다는 것을 나타내었다. CD73 수준은 세척 후 22시간 후에도 낮게 유지되었고, 이는 내재화가 지속적이라는 것을 나타낸다.

[0899] 도 23f 및 표 25에 제시된 유사한 결과가 NCI-H292 세포주에서 수득되었고, 여기서 항체는 인큐베이션 시간 동안 배양물 중에 유지되었다 (무 세척). 다시, 이들 데이터는 신속하고 유의적인 내재화 및 내인성 CD73의 하향 조절의 유지를 보여주었다.

[0900] 또한 인간 SNU-C1 (결장암 세포주) 및 NCI-H1437 (비소세포 폐 암종 세포주) 세포를 사용하여 내재화 검정을 수행하였다. 결과를 도 23i 및 23j 및 표 25에 제시하였고, 이는 또한 5시간 내에 최대 수준에 도달하는 신속한 내재화를 나타내었고, 최대 수준의 내재화는 CD73.4.IgG2-C219S-IgG1.1f의 경우 SNU-C1에서 약 50% 및 NCI-H1437 세포의 경우 60%였다. 도 23g 및 23h는 Calu6 및 NCI-H292 세포에서 CD73.4.IgG2-C219S-IgG1.1f의 내재화의 유사한 동역학을 보여준다. 내재화된 CD73의 %를 제시한 그래프의 경우, 이러한 숫자는 다음과 같이 수득하였다:

[0901]

$$\text{내재화된 CD73 \%} = 100 - \left(\frac{MFI_{t=x} - MFI_{\text{배경}}}{MFI_{t=0} - MFI_{\text{배경}}} \times 100 \right)$$

[0902] 여기서, 각각의 항체에 대해, $MFI_{t=x}$ 는 주어진 시점에서의 MFI이고, $MFI_{t=0}$ 은 t=0에서의 최대 형광이고, $MFI_{\text{배경}}$ 은 2차 Ab 단독의 MFI이다.

[0903] 표 25: 여러 세포주에서의 항체 매개된 CD73 내재화의 EC_{50}

	Calu6		NCI-H292		SNU-C1		SNU-C1 (무 세척)		NCI-H1437		NCI-H1437 (무 세척)	
	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)
mAb- CD73.4- IgG2- IgG1.1f	76.8	0.5661	77.64	0.2633	48.96	0.4954	38.39	1.025	63.12	0.3164	62.78	0.3418
mAb- CD73.4- IgG2	75.59	0.6003	78.42	0.2766	-	-	-	-	-	-	-	-
mAb- CD73.4- IgG1.1f	44.99	1.737	51.49	0.2087	30.58	0.9915	33.16	2.33	49.76	0.4915	49.95	0.5384

[0904]

[0905] Calu6 및 H292 세포에서 추가의 내재화 검정을 수행하여, 내재화에 대한 이소형의 역할을 추가로 판별하였다. 내재화 검정을 상기 기재된 바와 같이 수행하고 (항체의 세척 단계가 없는 프로토콜), 표 26에 제시된 다양한 하이브리드 이소형의 항체를 인큐베이션 시간 동안 10 μ g/mL로 배양물 중에 유지시켰다. 유동 세포측정 실험을 위해, 실시예 6B의 방법을 96 웰 플레이트 (48 웰 플레이트와 대조적임)에서의 고처리량 분석 및 웰당 50,000개의 세포를 사용하는 것에 적합화시켰다.

[0906] 표 26: CD73.4의 가변 영역과 함께 시험된 불변 영역:

구축물	불변 영역의	설명
	SEQ ID NO	
IgG1f	267	야생형 IgG1f
IgG1.1f	272	표준 불활성 IgG1.1f
IgG2.3	268	IgG2 A-형태 (C219S)
IgG2.5	271	IgG2 B-형태 (C131S)
IgG2.3G1-KH	270	IgG2.3의 CH1, 상부 힌지 및 하부 힌지/상부 CH2, 그외 모두 IgG1f
IgG2.5G1-KH	279	IgG2.5의 CH1, 상부 힌지 및 하부 힌지/상부 CH2, 그외 모두 IgG1f
IgG2.3G1-AY	269	IgG2.3의 CH1 및 상부 힌지, 그외 모두 IgG1f
IgG2.5G1-AY	278	IgG2.5의 CH1 및 상부 힌지, 그외 모두 IgG1f
IgG1-G2.3G1-KH	282	IgG1의 CH1, IgG2.3의 상부 힌지 및 하부 힌지/상부 CH2, 그외 모두 IgG1f
IgG1-G2.3G1-AY	281	IgG1의 CH1, IgG2.3의 상부 힌지, 그외 모두 IgG1f
IgG2.3G1.1f-KH	273	IgG2.3의 CH1, 상부 힌지 및 하부 힌지/상부 CH2, 그외 모두 IgG1.1f
IgG2.5G1.1f-KH	277	IgG2.5의 CH1, 상부 힌지 및 하부 힌지/상부 CH2, 그외 모두 IgG1.1f
IgG1-텔타THT	274	IgG1, 힌지로부터 THT 서열이 제거됨
IgG2.3-플러스THT	275	IgG2.3, 힌지에 THT 서열 (IgG1로부터의 것)이 부가됨
IgG2.5-플러스THT	280	IgG2.5, 힌지에 THT 서열 (IgG1로부터의 것)이 부가됨
IgG2.3-플러스GGG	276	IgG2.3, 힌지에 가요성 GGG 서열이 부가됨

[0907]

[0908] FcγR 결합이 각각의 구축물에 대해 예상된 바와 같이 제시되었고, 즉 FcγR 결합이 하부 힌지/CH2 영역에 의해 구동되었다.

[0909] 결과를 도 23k, l, m 및 표 27 및 28에 제시한다. 표 27에 제시된 데이터는 실시예 6B에 기재된 것과 동일한 프로토콜을 사용하여 생성되었다. 표 28에 제시된 데이터는 실시예 6A에 기재된 것과 동일한 프로토콜을 사용하여 생성되었다.

[0910] 표 27: Calu6 및 NCI-292 세포에서의 항체 매개된 CD73 내재화의 Ymax 및 T_{1/2}

	Calu6		NCI-H292	
	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)
mAb-CD73.4-IgG1f/LC-11F11-Vk2	55.72	0.8452	73.05	0.5014
mAb-CD73.4-IgG2.3G1-AY-pTT5-SP	85.07	0.3326	90.25	0.272
mAb-CD73.4-IgG2.3G1-KH	81.62	0.3962	91.61	0.2801
mAb-CD73.4-G1-G2.3-G1-AY	72.7	0.4229	84.51	0.3083
mAb-CD73.4-IgG1-델타THT	69.27	0.5652	83.63	0.3441
mAb-CD73.4-G1-G2.3-G1-KH	65.67	0.5674	83.29	0.343
mAb-CD73.4-IgG2.3-플러스THT	81.19	0.3551	91.41	0.2935
mAb-CD73.4-IgG2.3-플러스GGG	81.72	0.3355	91.6	0.2712
mAb-CD73.4-IgG2.5	78.98	0.3485	89.56	0.3057
mAb-CD73.4-IgG2.5G1.1f-KH	79.63	0.3527	90.86	0.2993
mAb-CD73.4-IgG2.5G1-AY	81.91	0.2901	91.3	0.2452
mAb-CD73.4-IgG2.5G1-KH	76	0.2837	90.75	0.256
mAb-CD73.4-IgG2.5플러스THT/LC	80.15	0.2869	89.6	0.2565
mAb-CD73.4-IgG2-C219S/LC	82.35	0.3725	88.91	0.2866
mAb-CD73.4-IgG2-C219S/LC	82.54	0.3639	87.66	0.2845
mAb-CD73.4-IgG1.1f+K/LC	57.07	1.519	70.4	0.4969
mAb-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f	80.98	0.3508	90.35	0.2764

[0911]

[0912] 표 28: Calu6 세포에서의 다양한 불변 영역을 갖는 CD73.4의 내재화 및 효소 억제 특징

#	CD73 mAb 클론	내재화		CD73 억제	
		Max	속도	EC50 [nM]	S:B
1	CD73.4-IgG1f/LC-11F11-Vk2	+	+	2.01	2
2	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.3G1-AY-pTT5-SP5	++++	++++	2.37	56
3	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.3G1-KH	++++	+++	1.70	52
4	CD73.4-Vh-hHC-G1-G2.3-G1-AY	++	++	0.38	6
5	CD73.4-Vh-hHC-G1-G2.3-G1-KH	++	++	0.63	3
6	CD73.4-Vh-hHC-IgG1-델타THT	++	+++	0.31	6
7	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.3-플러스THT	++++	++++	1.54	33
8	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.3-플러스GGG	++++	++++	1.25	26
9	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.5	++++	++++	2.17	51
10	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.5G1.1f-KH	++	++++	0.87	45
11	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.5G1-AY	+++	++++	0.43	32
12	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.5G1-KH	+++	++++	0.44	42
13	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.5플러스THT/LC	++++	++++	0.90	44
14	CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S/LC	++++	++++	1.56	28
15	CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S/LC	++++	++++	1.78	41
16	CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f+K/LC	+	+	0.70	2
17	CD73.4-Vh-hHC-IgG2C219S-IgG1.1f	++++	++++	1.28	12

[0913]

[0914] 도 23k, l 및 m 및 표 27 및 28은 IgG2 이소형의 힌지 및 CH1 도메인을 갖는 항체가 CD73의 내재화를 구동하는데 있어서 가장 효율적인 반면에, IgG1 힌지 및 CH1 도메인을 갖는 항체는 도면에서 하부 곡선, 즉 보다 낮은 정도의 내재화에 상응한다는 것을 보여준다. 또한, 오직 IgG2로부터의 힌지만을 갖는 항체는 인간 IgG1 힌지와 비교하여 증가된 내재화를 가졌다. 따라서, IgG2 이소형의 힌지 및 CH1 도메인을 갖는 항체는 IgG1 이소형을 갖는 항체에 비해 뛰어난 내재화 특징을 가졌다.

[0915]

따라서, 항-CD73 항체 mAb-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f는 시험된 세포주에 의존적인 신속한 내재화를 유도하였다. 내재화에 대한 T_{1/2}는 수분에서 1시간 미만의 범위였다. 시험된 대부분의 세포주는 10분 미만의 T_{1/2}를 가졌다. 일부 세포주의 경우에 거의 완전한 내재화가 유도되었고, 시험된 모든 세포주는 표면 CD73 발현에서 적어도 50% 감소를 가졌고, 이는 전형적으로, 5시간, 일부 경우에는 훨씬 더 짧은 시간에 최대 수준에 도달하였

다.

- [0916] SEC-MALS 및 DLS 데이터는 IgG1 힌지 및 CH1 영역을 함유하는 것 (IgG1.1f)과 비교하여, IgG2 힌지 및 CH1 영역을 함유하는 mAb (IgG2-C219S 또는 IgG2-C219S-IgG1.1f)와 hCD73-his 사이에 더 큰 복합체가 형성된다는 것을 입증하였다.
- [0917] 실시예 7: 이종이식편 동물 모델에서의 종양 내 CD73 효소적 억제
- [0918] A. Calu-6 이종이식편 모델에서의 항-CD73 항체의 CD73 효소적 활성의 계내 억제
- [0919] 피하 인간 Calu6 종양을 보유하는 마우스를 성장 7일 후에 CD73.10-IgG1.1, CD73.10-IgG2CS, 또는 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1로 처리하였다. 항체를 10 mg/kg으로 IP 투여하였다. 항체 투여 후 제1일, 제2일, 제3일 및 제7일에 종양을 수거하고, OCT에 포매하고, 냉각된 이소펜탄 중 순간 동결시켰다. OCT 포매된 종양을 5-6 μ m 절편으로 자르고, RT에서 밤새 건조되게 하였다. 종양 절편을 차가운 10% 포스페이트-완충 포르말린 및 아세톤의 1:1 혼합물로 2.5분 동안 고정시킨 다음, 2 mM CaCl₂ 및 0.25 M 수크로스를 함유하는 50 mM 트리스-말레이트 완충제, pH 7.4 중에서 RT에서 1시간 동안 사전인큐베이션하였다. 1시간 후, 사전인큐베이션 완충제를 제거하고, 이를 5 mM MnCl₂, 2 mM Pb(NO₃)₂, 2.5 % 텍스트란 T200, 2.5 mM 레바미솔, 및 1 mM AMP이 보충된 동일한 완충제로 대체하였다. 효소적 반응을 37°C에서 1시간 동안 수행하였다. DI수로 세정한 후, 절편을 1% (NH₄)₂S와 정확하게 1분 동안 인큐베이션한 다음, DI수로 신속하게 세정하였다. 절편을 헤마톡실린으로 대조염색하고, 탈수시키고, 크실렌 기반 마운팅 배지와 함께 마운팅하였다. 갈색은 활성 CD73의 존재를 나타내는 반면에, 갈색의 결여는 CD73 효소적 활성이 항체에 의해 억제되었다는 것을 나타낸다.
- [0920] 결과는 CD73.10-IgG1.1, CD73.10-IgG2CS, 및 CD73.10-IgG2CS-IgG1.1이 생체내에서 CD73 효소적 활성을 억제한다는 것을 나타내었다. CD73.10-IgG2CS-IgG1.1 항체로 처리된 마우스로부터의 종양의 대표적인 염색 절편이 도 24a-24e에 제시된다. 다른 2종의 항체로 처리된 마우스로부터의 종양의 염색 절편은 유사하였다. CD73의 억제 정도는 항체의 혈청 수준과 상관되었다. 따라서 제3일 실시예에서 관찰된 약간 더 높은 수준의 CD73 활성은 제7일 실시예보다 더 낮은 항체의 혈청 수준과 상관되었다.
- [0921] B. Calu-6 이종이식편 모델에서의 CD73.4-IgG2.CS.IgG1.1f에 의한 CD73 효소적 활성의 계내 억제
- [0922] 본 실험은 Calu-6 이종이식 종양 모델에서 CD73의 효소적 활성을 억제하는 CD73.4-IgG2.C219S.IgG1.1f의 능력을 평가하였다.
- [0923] 마우스 (Hsd 무홍선 누드 Foxn1nu, 하틀란, 6-8주령)에 Calu-6 종양 (25-50 mm³)을 이식하였다. 이식된 종양이 약 250 mm³에 도달했을 때, 마우스에게 대조군으로서 비관련 완전 인간 모노클로날 항체 (mAb)와 함께, CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f를 0.1, 0.3, 1, 3, 및 10 mg/kg의 단일 용량으로 복강내로 투여하였다. 72시간 후에 종양을 수거하고, 최적 절단 온도 (OCT) 배지 중에 포매하였다.
- [0924] OCT-포매된 종양을 5- 내지 6- μ m 절편으로 자르고, 실온 (RT)에서 밤새 건조되게 한 다음, -80°C에서 저장하였다. 종양 절편을 해동시키고, 차가운 10% 포스페이트-완충 포르말린 및 아세톤의 1:1 혼합물로 2.5분 동안 고정시킨 다음, 2 mM CaCl₂ 및 0.25 M 수크로스를 함유하는 50 mM 트리스-말레이트 완충제, pH 7.4 중에서 RT에서 1시간 동안 사전인큐베이션하였다. 1시간 후, 사전인큐베이션 완충제를 제거하고, 이를 5 mM MnCl₂, 2 mM Pb(NO₃)₂, 2.5% 텍스트란 T200, 2.5 mM 레바미솔, 및 1 mM AMP이 보충된 동일한 완충제로 대체하였다. 효소적 반응을 37°C에서 1시간 동안 수행하였다. 탈이온 (DI) 수로 세정한 후, 절편을 1% (NH₄)₂S와 정확하게 1분 동안 인큐베이션한 다음, DI수로 신속하게 세정하였다. 절편을 헤마톡실린으로 대조염색하고, 탈수시키고, 크실렌-기반 마운팅 배지와 함께 마운팅하였다. 자동화 영상 분석을 수행하여 CD73의 효소적 활성을 정량화하였다. 3DHISTECH Ltd.로부터의 파노라믹 MIDI 스캐너를 사용하여 모든 슬라이드를 스캔하였다. 분석은 이미지-프로 소프트웨어의 스마트 세그멘테이션 알고리즘을 사용하여 전체 종양 절편에 대해 수행하였다 (괴사 구역 제외). 알고리즘을 다중 영상에 걸쳐 트레이닝시켜 갈색 염색 (효소적 활성의 지표), 청색 염색 (효소적 활성의 부재의 지표), 및 배경을 검출하였다. 알고리즘 파라미터가 세팅되면, 모든 슬라이드를 분석하였다. 애플리케이션은 갈색으로 염색된 구역 및 청색인 구역을 픽셀로 계산한다. 그래프패드 프리즘을 사용하여 데이터를 분석하고 그래프화하였다.
- [0925] Calu-6 종양은, CD73의 효소적 활성과 연관된 강력한 갈색 염색에 의해 표시되는 바와 같이, 높은 수준의 CD73을 발현하였다. CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f의 3 mg/kg 및 10 mg/kg으로의 처리는 CD73을 용량-의존성 방식으로 억제하였다. 종양 절편의 영상 분석은 3 mg/kg으로 투여된 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f가 종양에서 CD73 활성을

약 24% 억제하며, 10 mg/kg의 용량은 CD73 활성의 67% 억제를 달성하였음을 나타내었다 (표 29 및 도 22e). 3 mg/kg 미만의 용량에서는, 종양 주변에서의 보다 연관 갈색 염색에 의해 표시되는 바와 같이 오직 최소의 CD73 억제가 관찰되었고, 따라서 어떠한 영상 분석도 수행되지 않았다.

표 29: CD73의 계내 효소적 활성의 정량화

	대조군 항체		3 mg/kg		10 mg/kg	
	% 갈색	% 청색	% 갈색	% 청색	% 갈색	% 청색
종양 1	93.36	6.64	79.13	20.87	60.55	39.45
종양 2	89.85	10.15	86.05	13.95	41.04	58.96
종양 3	96.20	3.80	61.07	38.93	17.14	82.86
종양 4	95.90	4.10	82.19	17.81	12.66	87.34
종양 5	95.14	4.86	67.50	32.50		
평균	94.09 +/- 2.6	5.91 +/- 2.6	75.19 +/- 10.5	24.81 +/- 10.5	32.85 +/- 22.7	67.15 +/- 22.7

Calu-6 종양에서의 CD73 활성의 완전 억제는, 마우스 CD73을 발현하는 마우스 기질의 존재로 인해, 10 mg/kg의 포화 용량에 의해서도 관찰되지 않았다. CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f는 마우스 CD73과 교차 반응하지 않는다. 따라서, 마우스 조직 (예를 들어, 기질, 혈관)으로부터 발생하는 기준선 CD73 활성은 이중이식 종양 모델에 항상 존재한다.

이들 결과는 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f가 Calu-6 종양에서 CD73의 효소적 활성을 용량-의존성 방식으로 억제한다는 것을 시사한다. 그러나, CD73 활성의 완전 억제는 이중이식 종양 내의 정상 마우스 조직의 존재로 인해 달성될 수 없다.

C. SNUC1 이중이식편 모델에서의 CD73.4-IgG2.CS.IgG1.1f에 의한 CD73 효소적 활성의 계내 억제

피하 인간 SNUC1 결장 선암종-유래 이중이식 종양을 보유하는 마우스에 대해 상기 기재된 것과 유사한 실험을 수행하고, 항-CD73 항체 CD73.4IgG2CS-IgG1.1f로 처리하였다. SNUC1 종양을 갖는 마우스를 제0일에 CD73.4IgG2CS-IgG1.1f로 1, 3 및 10 mg/kg으로 IP 처리하였다. 투여 후 24h, 48h, 72h, 96h 및 168h에 종양을 수거하였다. CD73 효소적 억제 검정을 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 이미지 프로 프리미어 소프트웨어 (미디어 사이버네틱스(Media Cybernetics))를 사용하여 갈색 염색의 정량화를 수행하였다.

결과를 도 24f에 그래프로 제시하였고, 이는 대조군 항체-처리된 마우스와 비교하여 항-CD73 항체가 투여된 동물에서 CD73 활성이 유의하게 감소된다는 것을 보여주며, 이는 모든 3종의 농도의 항체에 의한 강력한 CD73 효소 억제를 나타낸다. 따라서, 항-CD73 항체 CD73.4IgG2CS-IgG1.1f는 생체내에서 CD73 효소적 활성을 효율적으로 억제한다.

할로(HALO)TM 소프트웨어를 사용한 전체 슬라이드 영상에 대한 자동화 영상 분석은, 47% 감소가 관찰된 1개의 시점 (1 mg/kg, 96시간)을 제외하고, 각각의 대조군과 비교하여 모든 투여군에서 70% 내지 96% 범위의 효소적 활성에서의 감소를 밝혀내었다. 어떠한 분명한 용량- 또는 시간-경과-의존성도 관찰되지 않았다. 이는 부분적으로 마우스 CD73에 대한 CD73.4IgG2CS-IgG1.1f의 교차-반응성의 결여 (이중이식편 시스템에서 모든 CD73 효소적 활성을 완전히 억제할 수 없음) 및 시험된 노출 수준에서의 억제의 유효성으로 인한 것일 수 있다.

결과는 CD73.4IgG2CS-IgG1.1f가 SNU-C1 종양에서 CD73 활성의 70% 내지 96%를 억제한다는 것을 나타낸다.

또한 항-CD73 항체에 의한 CD73 억제의 동역학을 4T1 동계 종양 모델에서 결정하였다. 4T1 종양 세포 주사 후 제7일에 TY/23 (레트 항-마우스 CD73 항체) 또는 레트 IgG 대조군 (10mg/kg)을 주사하였다. Ab 처리 후 제1일, 제2일, 제3일, 제6일 및 제7일에 종양, 비장, 전혈 및 혈청을 수집하였다. 표시된 날로부터 절편에서 상기 기재된 바와 같이 CD73 활성의 억제를 측정하였다. 대표적인 종양 절편을 도 25a 및 25b에 제시한다. 데이터는 TY/23이 생체 내에서 CD73 활성을 억제한다는 것을 나타낸다.

D. MC38 종양에서의 항-마우스 CD73 항체에 의한 CD73 효소적 활성의 계내 억제

또한 항-마우스 CD73 항체의 10 mg/kg, 20 mg/kg, 또는 30 mg/kg의 단일 용량의 투여 후 상이한 시점에 MC38 종양에서 생체내 CD73 효소적 활성의 억제 수준을 결정하였다.

MC38 종양을 갖는 동물에 항-마우스 CD73 항체를 0, 10, 20, 또는 30 mg/kg으로 투여하고, 24, 48, 96, 168,

240, 336, 또는 504시간 후에 수거한 중앙에서 효소적 활성을 결정하였다. 효소적 억제 수준을 영상 분석 후 수치로 전환시켰다. 결과를 도 24g에 제시하였고, 이는 항-CD73 항체의 모든 3종의 용량에서의 효소적 활성 억제, 및 억제가 모든 3종의 용량으로의 항체 투여 후 연장된 시간 동안 지속된다는 것을 나타내었다. 항-마우스 CD73 항체에 의한 처리는 시험된 모든 3종의 용량의 경우에 투여 후 처음 96시간 동안 CD73 활성을 억제하였다 (도 24g). 이후의 시점에서 용량-의존성 반응이 관찰되었고, 보다 높은 용량의 항체는 336시간 초과 동안 CD73 활성의 억제를 나타낸 한편, 보다 낮은 용량은 단지 168시간 동안만 CD73 활성의 억제를 나타내었다. 따라서, 억제는 항체 투여 후 연장된 시간 동안 지속되고, CD73 효소적 활성의 억제의 수준은 항체의 혈청 수준과 상관되었다.

[0939] 실시예 8: 에피토프 비닝 및 유동 세포측정법 기반 교차-차단

[0940] 25°C에서 옥텟(Octet) RED 기기 (폴 포르테바이오(Pall Fortebio))를 사용하여 생물층 간섭측정법 (BLI)에 의해 에피토프 비닝 연구를 수행하였다. 이들 연구를 위해, 90-180s 로딩 단계를 사용하여 항-펜타-his 센서 상에 20-30 ug/ml hCD73-his를 포획하였다. 주어진 항체 (mAb1)가 180s 동안 hCD73-his 표면에 결합하게 한 다음, 180s 동안 제2의 항체 용액 (mAb2)에 즉시 노출시켜 항체 경쟁을 평가하였다. mAb1의 사전결합 후 mAb2에 대한 결합 신호를 경쟁의 부재 하에서의 mAb2의 것과 비교하여, mAb1 및 mAb2가 hCD73-his 표면에서의 결합에 대해 경쟁하는지 여부를 결정하였다. 이들 실험을 수많은 mAb 쌍에 대해 둘 다의 순서로 (mAb1에 이어 mAb2 및 mAb2에 이어 mAb1)로 수행하여, 경쟁 프로파일 및 에피토프 빈을 확립하였다 (하기 표 30에 요약된 바와 같음).

[0941] 표 30에 제시된 바와 같이, 에피토프 비닝 분석은 2개의 에피토프 빈을 밝혀내었다.

[0942] 표 30.

항체	빈 1	빈 2
7A11	X	
6E11	X	
11F11	X	
5F8		X
4C3		X
11A6		X

[0943]

[0944] 항체를 또한, 유동 세포측정법 기반 교차-차단에 적용하였다. 실험은 한 세트의 표지된 형광 표지된 항체 및 제2 세트의 비표지된 항체를 사용하여 다음과 같이 수행하였다: 웰당 100000개의 NCI-H292 세포를 시딩하였다. 플레이트를 회전시키고, 세포를 웰당 PBS 중 100uL 2% FBS 중에 재현탁시켰다. 세포를 빙상에서 20분 동안 차단시켰다. 표지된 바와 같이, PBS 중 2% FBS 중 비표지된 항체를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 회전시키고, FITC에 접합된, 희석되고 표지된 항체 (10ug/mL), 즉 4C3 또는 11F11의 웰당 100uL 중에 세포를 재현탁시켰다. 6개 웰의 세포를 항체의 부재 하에 인큐베이션하고, PBS 단독 중 100uL 2% FBS 중에 재현탁시켰다 (대조군의 경우). 이어서, 세포를 빙상에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 PBS 중 2% FBS로 2회 세척하고, 샘플을 PBS 중 140uL 2%FBS 중에 재현탁시키고, Facs칼리버(FacsCalibur) 유동 세포측정기 (벡톤 디킨슨(Becton Dickinson)) 상에서 분석하였다.

[0945] 유동 세포측정법-기반 교차-차단의 결과를 도 26a 및 b에 제시하였고, 이는 상기 제시된 SPR 에피토프 비닝 데이터를 확인시켜주었다. 예를 들어, 7A11은 11F11과 경쟁하지만, 4C3은 그렇지 않았다.

[0946] 실시예 9: HDX에 의한 에피토프 맵핑

[0947] 본 실시예는 CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f에 대한 인간 CD73 상의 에피토프의 확인을 위한 HDX-MS의 사용을 기재한다.

[0948] 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS) 방법은 단백질 백본 아마이드 수소 원자 (프롤린 제외)의 중수소 교환의 속도 및 정도를 모니터링함으로써 용액 중의 단백질 입체형태 및 입체형태적 역학을 프로빙한다. HDX의 교환 수준은 단백질 용매 접근성 및 수소 결합에 좌우되고, HDX 시 단백질의 질량 증가는 MS에 의해 정확하게 측정될 수 있다. 이러한 기술이 효소적 소화와 쌍을 이룰 경우, 펩티드 수준에서의 구조 특색이 해상될 수 있고, 이는 내부 폴딩된 것으로부터 표면 노출된 펩티드의 구별을 가능하게 할 수 있다. 에피토프 맵핑 실험에서, 중수소 표지화 및 후속 케칭 실험을 항원 및 항원/mAb 복합체에 대해 병행 수행한 다음, 온라인 펩신 소화, 펩티드 분리 및 MS 분석을 수행하였다.

- [0949] HDX-MS에 의한 CD73에서의 CD73.4-IgG2-CS-IgG1.1f의 에피토프 맵핑 전에 비-중수소화 실험을 수행하여, 재조합 인간 전장 ECD 이량체 CD73 (12 μ M) 및 재조합 인간 CD73 및 CD73 mAb의 단백질 복합체 (1:1 몰비, CD73 mAb의 경우 12 μ M)에 대한 공통 펩신 펩티드의 목록을 생성하여, 전장 ECD CD73에 대해 88%의 서열 커버리지를 달성하였다. HDX-MS 실험에서, 5 μ L의 CD73 (서열식별번호: 99) 또는 CD73.4-IgG2-CS-IgG1.1f mAb와 CD73을 55 μ L의 D₂O 완충제 (10 mM 포스페이트 완충제, D₂O, pD 7.0) 내로 희석시켜, 실온에서 표지화 반응을 시작하였다. 사용된 CD73 단백질은 또한 하기 제시된 서열식별번호: 99를 갖는 글리코실화된 전장 이량체 hCD73이었다. 반응을 상이한 기간 동안 수행하였다: 20초, 1분, 10분 및 240분. 각각의 표지화 반응 기간 말미에, 켄칭 완충제 (4M GdnCl 및 0.4M TCEP를 함유하는 100 mM 포스페이트 완충제, pH 2.5, 1:1, v/v)를 첨가하여 반응을 켄칭하고, 50 μ L의 켄칭된 샘플을 분석을 위해 워터스 HDX-MS 시스템 내로 주입하였다. 공통 펩신 펩티드의 중수소 흡수 수준을 CD73 mAb의 부재/존재 하에 모니터링하였다.
- [0950] 사용된 CD73 단백질은 서열식별번호: 99를 갖는 아미노산 서열을 가졌다.
- [0951] CD73에서의 CD73 mAb에 대한 HDX-MS 측정은 CD73.4-IgG2-CS-IgG1.1f mAb가 CD73의 N-말단 영역 내의 2개의 펩티드 영역으로 구성된 불연속 에피토프를 인식한다는 것을 나타내었다:
- [0952] 펩티드 영역 1 (65-83): FTKVQQIRRAEPNVLALLDA (서열식별번호: 96)
- [0953] 펩티드 영역 2 (157-172): LYLPYKVLPGDEVVG (서열식별번호: 97)
- [0954] 상호작용의 3차원 뷰 (도 27b)는 이들 2개의 영역이 기하학적으로 가깝다는 것을 보여준다. 상호작용의 상세한 맵을 도 27a에 제시한다.
- [0955] 실시예 10: CD73에 결합한 11F11의 결정 구조
- [0956] 본 실시예는 CD73(26-336)His에 결합된 11F11의 Fab'의 결정 구조를 기재한다.
- [0957] CD73(26-336)His를 표준 프로토콜을 사용하여 일시적으로 형질감염된 HEK-293 E 세포로부터 정제하여, 그 자체로 사용하거나, 또는 PNGase F 처리에 의해 탈글리코실화하고, 1.2mg/ml로 농축시켰다. 항체 11F11 Fab'는 표준 프로토콜을 사용하여 11F11의 펩신 소화에 의해 제조하였고, 1.1 mg/ml로 농축시켰다.
- [0958] 동등 부피의 탈글리코실화된 hCD73(26-336)His 및 11F11 Fab'를 4°C에서 밤새 인큐베이션하여 복합체를 형성하고, 지이 슈퍼텍스 200 26/60 칼럼을 사용하여 정제하고, 10k MWCO 스핀 농축기를 사용하여 9.5mg/ml로 농축시켰다.
- [0959] 결정을 시딩 드롭, 증기 확산 실험에서 성장시키고, 드롭은 0.25 μ L의 저장 용액과 혼합된 0.25 μ L 단백질이었다. 7100회 초과 결정화 실험을 설정하였다. 초기 결정 리드는 약 10 μ m로 작았다. 최적화된 결정은 200 - 300 μ m 크기였다. 결정화 최적화는 스크리닝: 첨가제, 세제, 침전제, pH, 온도, 및 완충제 유형을 포함하였다. 결정 형성을 허용하는 조건은 다음과 같았다: 저장 용액은 34% 폴리프로필렌 글리콜 P400, 0.1 M Na/K PO₄ pH 6.5, 및 15 μ M CYMAL-7로 이루어졌고; 실온에서 결정화 실험을 설정한 다음, 4°C로 두고 인큐베이션하고; 4°C에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 결정 형성은 글리코실화된 CD73 단백질에 의해서만 관찰되었다.
- [0960] 결정을 결정화 드롭으로부터 직접 수거하고 액체 N₂ 내로 직접 넣었다. 100개 초과 결정을 사내에서 회절에 대해 스크리닝하였다.
- [0961] 라이오닉스(Rayonix) MX-33HS 고속 CCD 검출기가 구비된 SER-CAT 빔라인 22ID 상에서 소형 빔, 매우 적은 감쇠, 및 나선형 데이터 수집을 사용하여 데이터를 수집하였다. 데이터 세트는 4.1 Å, 3.8 Å, 3.5 Å, 및 최종적으로 3.05 Å에서 수집되었다. 상용 HKL2000 (Otwinowski Z., Minor W., Methods in Enzymology 276, 307-326 (1997))을 사용하여 프로세싱 및 스케일링된 데이터는 3.04 Å의 해상도에 대해 96% 완전하였다.
- [0962] BLAST (Altschul et al. (1990) "Basic local alignment search tool." J. Mol. Biol. 215:403-410) 검색을 사용하여 RCSB 단백질 데이터뱅크에서 분자 대체 검색에 사용될 CD73 N-말단 도메인 및 Fc 및 Fv 도메인에 가장 가까운 모델을 확인하였고: CD73 모델은 PDB 엔트리 4H1S (Heuts et al. Chembiochem. 2012 Nov 5;13(16):2384-91)로부터의 것이었다.
- [0963] 이들을 PHASER (McCoy et al. J. Appl. Cryst. (2007). 40, 658-674) 분자 대체 검색에서 출발 모델로서 사용하였다. CD73 검색은 비대칭 유닛에서 5개의 분자를 발견하였다. CD73을 고정시켜, 중쇄 검색 모델을 사용한 검색으로 비대칭 유닛에서 2개의 분자를 발견하였다. CD73 및 중쇄를 고정시켜, 경쇄를 사용한 제3 PHASER 검색

색으로 또한 비대칭 유닛에서 2개의 분자를 발견하였다. 5개의 완전한 복합체의 복합 모델은 5개의 CD73을 중첩시키고 중쇄 및 경쇄를 매칭시켜 부분 해상으로부터 만들어졌다. 이를 BUSTER (Bricogne et al. (2011) BUSTER version 2.11.6. Cambridge, United Kingdom: Global Phasing Ltd) 정밀화를 위한 출발 모델로서 사용하였다.

[0964] 11F11 서열을 반영하기 위해 모델은 재피팅되었고 아미노산은 변화되었다. 모델은 광범위한 수동 모델 구축 및 정밀화를 거쳤다. 정밀화를 완료하기 위해 총 5회의 BUSTER 정밀화 사이클을 실행시켰다. 최종 R-인자는 27,484개의 단백질 원자 및 24개의 용매 분자에 대해 20.59% (R-free = 24.58%)이다.

[0965] 복합체의 결정 구조의 표현을 도 28a-d에 제시한다.

[0966] 결정 구조는 상호작용 중 1종을 제외하고 모두가 CDR 영역 내의 잔기에서 이루어지고, 대부분의 상호작용은 VH 도메인으로부터 이루어지며, 2개의 추가의 상호작용은 VL 도메인으로부터 이루어진다는 것을 보여준다 (도 28a). 인간 CD73 및 11F11 Fab'의 상호작용 잔기를 표 31에 제시한다.

[0967] 표 31.

CD73 잔기	상호작용	11F11 중쇄		11F11 경쇄	
		잔기	거리 (Å)	잔기	거리 (Å)
Phe-65	VDW			Ser-30	4.0
				Ser-31	3.5
				Trp-32	3.8
Gln-69	VDW			Trp-32	3.9
Arg-73	VDW			Ser-53	3.8
Asn-106	VDW	Tyr-100	3.6		
Ala-107				Trp-32	3.7
Arg-109	H-결합	Pro-100A	2.8	Tyr-91	3.0
	VDW	Tyr-100	3.4	Trp-32	3.5
				Asn-92	3.5
Tyr-100	H-결합	Tyr-100	3.0		
Lys-136	VDW	Trp-99	3.3		
		Tyr-100	3.6		
Phe-137	VDW	Trp-99	3.6		
		Tyr-100	3.3		
Pro-138	VDW	Trp-99	3.4		
Lys-162	염 연결	Asp-53	2.8		
	VDW	Tyr-52A	3.2		
		Trp-99	3.8		
Leu-164	VDW	Tyr-52A	3.6		
Pro-165	VDW	Asn-31	3.2		
		Tyr-52A	3.6		
		Ser-97	3.5		
Gly-167	H-결합	Asn-31	2.7		

[0968]

	VDW	Tyr-32	3.7		
Asp-168	H-결합	Thr-28	2.9		
	VDW	Asn-31	3.3		
		Phe-27	3.4		
Glu-169	H-결합	Asn-31	2.9		
Val-170	VDW	Asn-31	3.5		
Ser-319	H-결합			Ser-67	2.7
				Gly-68	3.0
	VDW			Ser-30	3.8
				Ser-67	3.8
Ile-320	VDW			Ser-30	4.0

[0969]

[0970]

CD73 이량체 (PDB 엔트리 4H1S) 상에서 중첩되는 2개의 CD73(NDT)/11F11 복합체의 복합 구조에 기초한 모델은 11F11이 이량체 계면에서 떨어진 CD73 상의 표면에 결합한다는 것을 시사하고, 이는 Fab가 이량체 형성을 방해하지 않을 것임을 시사한다.

[0971]

CD73/11F11 복합체에 대한 HDX-MS 맵핑 및 X선 결과의 비교는 이들이 CD73 상의 유사한 에피토프 (65-83 및 157-172)를 나타낸다는 것에 기본적으로 일치한다는 것을 보여준다. 그러나, X선 구조는 Met-105에서 Asp-111 (Arg-109 및 Tyr-110에의 H-결합 포함), Lys-135에서 Pro-139, 및 Asp-317에서 Ile-320 (Ser-319에의 H-결합 포함)의 영역에서 추가의 상호작용 (6Å 미만)을 나타내었다.

[0972]

실시예 11: 항체/CD73 복합체의 크기에 대한 상이한 힌지/Fc의 영향

[0973]

상기 실시예에 제시된 바와 같이, IgG2 힌지 및 CH1을 갖는 항-CD73 항체는 IgG1 힌지를 갖는 동일한 항체보다 세포에 대한 CD73 효소적 활성의 보다 우수한 억제제이고, 보다 우수하게 내재화된다. 이러한 관찰 및 IgG2 힌지가 IgG1 힌지보다 더 강성이라는 사실에 기초하여, IgG1 힌지를 갖는 항체에 비해 IgG2 힌지를 갖는 항체와 항원 사이에 더 큰 복합체가 형성되는 것으로 가설을 세웠다. 하기 실험을 수행하여 이러한 가설을 분석하였다.

[0974]

용액 중의 CD73/항체 복합체의 구조 및 올리고머 상태를 SEC-MALS 및 DLS에 의해 검사하였다. 이들 연구를 위해, IgG1 또는 IgG2 불변 영역을 함유하는 항체를, C-말단 폴리히스티딘 태그를 함유하는 인간-CD73의 전장 세포외 도메인 (인간-CD73의 아미노산 잔기 26 - 546; "hCD73-his"로 명명됨) 또는 인간-CD73의 N-말단 도메인에 상응하는 단편 (아미노산 잔기 26 - 336; "N-hCD73-his"로 명명됨)을 포함하는 제조합 단백질과 다양한 물 비로 혼합하였다.

[0975]

CD73/항체 복합체의 올리고머 상태를 인라인 다중-각도 광 산란 검출기에 커플링된 크기 배제 크로마토그래피 (SEC-MALS)에 의해 검사하였다. 0.5 mL/분으로 구동되는, 0.02% Na 아지드 (0.1 μm 여과됨)를 함유하는 200 mM K₂HPO₄, 150 mM NaCl, pH 6.8을 함유하는 완충제 중에서, 프로미넌스 시마즈 UFLC에 커플링된 쇼텍스 프로테인 KW-803 칼럼 상에서 등용매 분리를 수행하였다. SIL-20AC 프로미넌스 시마즈 오토샘플러를 사용하여 샘플을 칼럼에 주입하고, 직렬로 연결된 3개의 온라인 검출기: 프로미넌스 SPD-20AD 다이오드 어레이 UV/vis 분광광도계에 이어, 와이어트 미니다운™ 트레오스(TREOS) 다중-각도 광 산란 검출기, 이어서 와이어트 옵티랩 T-렉스 굴절률 검출기로부터 데이터를 취득하였다. 데이터를 수집하고, 아스트라 (와이어트) 및 랩솔루션즈 (시마즈) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[0976]

동적 광 산란 (DLS) 연구를 와이어트 디나프로(Wyatt DynaPro) 플레이트 관독기 상에서, 25°C에서 384 웰 플레이트에서 수행하였다. 실험 파라미터를 측정당 각각 5 s씩 20회 획득하였고, 측정치를 사중으로 기록하고, 평균 및 표준 편차를 보고하였다. 강도 자기상관 함수를 역학 소프트웨어 (와이어트 테크놀로지스)의 "규칙화"

알고리즘을 사용하여 피팅시켰다.

- [0977] SEC-MALS 및 DLS의 요약은 도 29a 및 b에 제공한다. 항체 단독의 분석은, 각각의 항체에 대해 단량체 모노클로날 항체에 전형적인, 체류 시간 (약 16 - 17분), 질량 (140 - 150 kDa), 및 유체역학 반경 (5.0 - 5.4 nm)을 보여주었다. hCD73-his 단백질에 대한 데이터는 용액 중 예상되는 이량체 구조를 채택한 단백질과 일치하며; 특히, SEC-MALS 데이터로부터 결정된 질량 (120 kDa)은 CD73-his 이량체에 대해 예상된 것 (117 kDa)과 일치하고, hCD73-his 단량체에 대해 예상된 것 (58.5 kDa)과는 불일치하였다. N-hCD73에 대한 데이터는 용액 중 단량체인 재조합 N-도메인 단백질과 일치하고 (예상된 단량체 질량 = 35.0 kDa과 비교하여, SEC-MALS 측정된 질량 = 38 kDa), 이는 단백질의 이량체화의 원인이 되는 전장 CD73 세포외 도메인의 영역이 N-도메인 잔기의 기여 없이 C-말단 도메인 내에 함유되기 때문인 것으로 예상된다.
- [0978] 주어진 항체와 N-hCD73-his의 등물 혼합물은 SEC에서 항체 또는 N-hCD73-his 단독보다 짧은 체류 시간을 가질뿐만 아니라 DLS에 의하면 보다 큰 유체역학 반경 (Rh)을 갖는 단일 종으로서 용리되는 것으로 발견되었고, 이는 복합체의 형성과 일치한다. MALS 데이터는 이들 복합체에 대한 질량이 대략 210 kDa임을 나타내었다. 이는 1:2 항체:N-hCD73-his 복합체를 형성하기 위해 주어진 항체의 2개의 Fab 도메인 각각에 결합된 1개의 N-hCD73-his 분자와 일치한다.
- [0979] 항-CD73 항체와 hCD73-his 이량체의 혼합물에 대한 SEC-MALS 데이터는 혼합물이 hCD73-his 또는 항체 단독보다 더 빠르게 용리된다는 것을 보여주며, 이는 복합체가 형성되었음을 시사한다. 동일한 가변 영역을 함유하지만 상이한 불변 도메인을 함유하는 mAb에 대한 데이터를 비교한 것은, IgG2 불변 도메인 (IgG2-C219S, IgG2-C219S-IgG1.1f)을 함유하는 mAb와 hCD73-his의 복합체에 대한 용리 시간이, IgG1.1f 불변 도메인을 함유하는 mAb와 hCD73-his의 복합체에 대한 것보다 더 빠르다는 것을 보여준다. 또한, IgG2 불변 도메인을 함유하는 mAb와 hCD73-his의 복합체에 대한 MALS-결정된 질량은 IgG1 불변 도메인을 함유하는 mAb와 hCD73-his의 복합체에 대한 것보다 더 컸다. DLS 데이터는 추가로, IgG2 불변 도메인을 함유하는 mAb와 hCD73-his의 복합체의 유체역학 반경이 IgG1 불변 도메인을 함유하는 mAb와 hCD73-his의 복합체에 대한 것보다 더 크다는 것을 보여준다. 예를 들어, 3개의 상이한 불변 영역 (IgG2-C219S, IgG2-C219S-IgG1.1f, 또는 IgG1.1f)을 갖는 CD73.4에 대한 SEC-MALS 및 DLS 데이터를 도 30에 제시한다. 여기서, IgG2 불변 도메인을 함유하는 CD73.4와 hCD73-his의 복합체는 CD73.4-IgG1.1f와 hCD73-his의 복합체와 비교하여 더 짧은 체류 시간 (도 30a), 더 큰 유체역학 반경 (도 30b) 및 더 큰 MALS-결정된 질량 (도 30c)을 갖는다는 것을 관찰할 수 있다. MALS 질량에 기초하여, hCD73-his와 항체 사이의 복합체의 구조 및 화학량론에 대한 개략적 모델을 도 30d에 제시하며, 여기서 CD73.4-IgG1.1f를 함유하는 복합체는 더 작은 2:2 (피크 1 = ~550 kDa) 또는 4:4 mAb/CD73 이량체 복합체 (피크 2 = ~1300 kDa)를 우세하게 형성하는 반면에, CD73.4-IgG2-C219S 또는 CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f는 hCD73-his와 훨씬 더 큰 복합체 (>3000 kDa)를 형성하였고, 그에 대한 정확한 구조 및 화학량론은 자신있게 모델링할 수 없었다.
- [0980] 표 27에 제시된 중쇄 불변 영역을 갖는 CD73.4 항체를 또한 복합체 형성의 크기에 대해 시험하였다. 도 30d에 제시된 바와 같이, 결과는 IgG1 CH1 도메인을 갖는 것에 비해 IgG2 CH1 도메인을 갖는 항체와 보다 고 차수의 복합체를 형성한다는 것을 나타내었다.
- [0981] 집합적으로, SEC-MALS 및 DLS 데이터는 IgG1 힌지 및 CH1 영역 (IgG1.1f)을 함유하는 것과 비교하여, IgG2 힌지 및 CH1 영역 (IgG2-C219S 또는 IgG2-C219S-IgG1.1f)을 함유하는 mAb 및 hCD73-his 사이에 더 큰 복합체가 형성된다는 것을 입증하였다. 또한, IgG2 CH1 도메인을 갖는 항체가 IgG1 CH1 도메인을 갖는 것보다 더 큰 복합체를 형성하였다.
- [0982] 전자 현미경검사 분석은 IgG1 힌지를 갖는 항체와의 보다 작은 복합체의 형성 vs IgG2 힌지를 갖는 항체와 함께 형성되는 보다 큰, 스트링-유사, 복합체를 확인시켜주었다 (실시에 25 및 도 52 참조).
- [0983] 실시예 12: 항체 매개된 CD73 내재화를 개선시키는데 있어서 IgG2 CH1 및 힌지 내의 특정 아미노산 잔기의 관련성
- [0984] 표 32에 제시된 중쇄 불변 영역을 갖는 항-CD73 항체 (CD73.4)를 제조하고, 이를 상기 기재된 바와 같이 항체 매개된 CD73 내재화 검정에서 시험하였다.

[0985] 표 32: 항-CD73 가변 영역에 융합된 중쇄 불변 영역

설명	구축물	불변 영역의 SEQ ID NO
IgG2의 CH1 도메인, 그외 모두 IgG1. 또한, 잠재적 디설피드 이결성을 감소시키기 위한 Cys>Ser 돌연변이체:	G2-G1-G1-G1	300
	G2.5-G1-G1-G1	301
IgG1의 CH1 도메인, 그외 모두 IgG2.3:	G1-G2.3-G2-G2	302
IgG1 내 CH1 영역이 IgG2의 것과 개별적으로 또는 함께 교환됨:	G1-KRGE GSSNLF	303
	G1-KRGE GS	304
	G1-SNLF	305
	IgG1-ITNDRTPR	306
	G1-SNLFPR	307
IgG2 내 CH1 영역이 IgG1의 것과 개별적으로 또는 함께 교환됨:	G2-RKEGSGNSFL	308
	G2-RKEGSG	309
	G2-NSFL	310
	IgG2-TIDNTRRP	311
	G2-NSFLRP	312
IgG1, IgG2의 CH2 도메인 잔기를 가짐:	G1-G1-G2-G1-AY	313
	G1-G1-G2-G1-KH	314
IgG2, IgG1의 CH2 도메인 잔기를 가짐:	G2-G2.3-G1-G2-KH	315
	G2.5-G2.3-G1-G2-KH	316
	G2-G2.3-G1-G2-AY	317
	G2.5-G2.3-G1-G2-AY	318
IgG1 및 IgG2 사이에 힌지 영역이 교환됨:	G1-G2.3-G1-G1-KH	319
	G2-G1-G2-G2-AY	320
	G2.5-G1-G2-G2-AY	321
	G1-G2-G1-G1-AY	322
	G2-G1-G2-G2-KH	323
	G2.5-G1-G2-G2-KH	324
힌지 말단절단	IgG1 - 텔타힌지	325
	IgG2 - 텔타힌지	326
	IgG2.5 - 텔타힌지	327
	IgG1 - 텔타G237	328
	IgG2 - 플러스G237	329
기타	IgG2.4	330
	IgG2.3/4	331

[0986]

[0987] 도 31에 제시된 결과는 CD73 내재화와 관련하여 하기 정보를 제공하였다:

[0988] • CH2 도메인은 하기에 의해 제시되는 바와 같이 영향을 갖는 것으로 보이지 않는다.

[0989] o a) 포맷 "KH" (ERKCCVECPPCAPPELLGG (서열식별번호: 22)를 갖는 것에 비해, 포맷 "AY" (IgG2 힌지 ERKCCVECPPCAPPVAG (서열식별번호: 8)를 가짐)를 갖는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체 사이에 내재화 능력에 있어서 매우 적은 차이가 관찰됨 (세트 5, 6 및 7);

[0990] o b) CH2 교환은 야생형 G1 또는 G2와 대등함 (세트 5 및 6); 및

[0991] o c) 잔기 237은 내재화에 영향을 미치지 않고: "G" 잔기를 IgG2 힌지에 추가하는 것뿐만 아니라 IgG1 힌지 내의 C 말단 "G"를 결실시키는 것도 내재화에 영향을 미치지 않음 (세트 9).

[0992] 이는 CH2 도메인이 내재화에 영향을 미치지 않는다는 것을 시사한다 (즉, CH2 도메인은 IgG1 또는 IgG2로부터의 것일 수 있다);

[0993] • IgG1 내의 세트 3에 표시된 CH1 영역 (KRGE GSSNLF; KRGE GS; SNLF; ITNDRTPR 및 SNLFPR)을 IgG2의 것으로 교환하는 것은 이익을 거의 제공하지 않고, 즉 내재화는 IgG1의 것과 유사하게 유지된다 (세트 3 참조);

[0994] • IgG2 내의 세트 4에 표시된 CH1 영역 (RKEGSGNSFL; RKEGSG; NSFL; TIDNTRRP 및 NSFLRP)을 IgG1의 것으로 교환하는 것은 가변 영향을 갖고: NSFL를 변화시키는 것은 거의 영향이 없는 반면에, 다른 2개의 영역 (RKEGSG & RP)은 수반된다 (세트 4 참조). 세트 3 및 4의 결과에 기초하여, CH1 영역과 힌지 사이에 상호작용이 존재하며, RKEGSG 및 RP 영역이 NSFL 영역보다 더 중요한 것으로 보인다;

- [0995]  힌지 영역은 내재화에 영향을 미치고, 즉 IgG2의 힌지는 IgG1의 힌지와 비교하여 보다 우수한 내재화를 제공한다 (세트 7 및 8 참조). 또한, 결실을 갖는 IgG1 (G1-델타-힌지)는 IgG1에 비해 내재화를 개선시킨다. 결실을 갖는 IgG2 (G2-델타-힌지)는 IgG2 힌지의 것과 비교하여 유사한 수준의 내재화를 제공한다. 이는 힌지 영역이 내재화에 영향을 미치고, 그 효과는 IgG2 CH1에 의해 증진된다는 것을 시사한다 (G2-G1-G2-G2-AY는 G1-G2-G1-G1-AY와 대등함);
- [0996]  IgG2.4 (C220S)는 IgG2.3 (C219S)과 비교하여 유사하거나 감소된 내재화를 갖는다. IgG2.3/4 (C219S/C220S)는 IgG2.3 또는 IgG2.4 단독과 비교하여 훨씬 더 감소된 내재화를 갖는다 (세트 10 참조). 이는 IgG2 힌지 및 C219S를 갖는 항체의 내재화가 C220S를 갖는 IgG2 힌지의 내재화와 거의 동일하고, 둘 다 C219S 및 C220S 둘 다를 갖는 IgG2 힌지의 내재화보다 훨씬 더 우수하다는 것을 시사한다;
- [0997]  IgG2.5 (C131S 돌연변이)는 C131을 갖는 구축물과 비교하여 감소된 내재화를 갖는다 (세트 1, 6 및 7 참조).
- [0998] 따라서, 이들 결과는 CH1 도메인 및 힌지가 둘 다 항체 매개된 CD73 내재화와 관련이 있고, 이들 도메인으로부터의 IgG2 서열을 갖는 항체가 IgG1로부터의 이들 영역을 갖는 항체에 비해 더 우수한 효능으로 내재화된다는 것을 나타낸다.
- [0999] 실시예 13: IgG2 힌지 및/또는 CH1 도메인을 갖는 항체는 고분자량 복합체를 형성한다
- [1000] 표 27에 제시된 중쇄 불변 영역을 갖는 CD73.4 항체를 또한, 실시예 11에 기재된 바와 같이 SEC-MALS 및 DLS 실험에 의해 고분자량 복합체의 형성에 대해 시험하였다.
- [1001] 본 연구에서 16종의 항체 중 3종은 이전에 시험되었다: CD73.4-IgG1.1f, CD73.4-IgG2-C219S (또한 CD73.4-IgG2.3으로 명명됨), 및 CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f (또한 CD73.4-IgG2.3G1.1f-KH로 명명됨). 항체 단독의 SEC-MALS 및 DLS 데이터는 각각의 항체에 대해 단량체 모노클로날 항체에 전형적인 체류 시간, 질량, 및 유체역학 반경을 보여주었다. 각각의 항체 (5.5 uM)와 hCD73-his (5.5uM)의 등몰 복합체는 항체 또는 hCD73-his 단독과 비교하여 모든 복합체에 대해 더 느린 체류 시간을 나타내었고, 이는 복합체의 형성을 보여준다. 16개 복합체 각각에 대한 SEC 크로마토그램 데이터의 오버레이를 도 32a에 제시한다. 크로마토그램 데이터는 4개의 별개의 피크로 나눌 수 있고, 이를 도 32b에 제시한다. 피크 1은 가장 큰 중을 함유하고, MALS-결정된 질량은 4:4 hCD73-his:mAb 복합체보다 더 큰 질량 당량을 갖는 복합체를 시사하였다. 피크 2는 MALS-결정된 질량을 갖는 중을 함유하고, 이는 약 2:2 hCD73-his:mAb 복합체를 시사하였다. 피크 3은 낮은 신호 및 MALS-결정된 질량을 갖는 소수 중이고, 이는 약 1:1 hCD73-his:mAb 복합체를 시사한다. 피크 4는 유리 항체와 일치하는 MALS-결정된 질량을 갖는 mAb 단독의 용리에 상응한다. 각각의 중의 상대량을 정량화하기 위해, 각각의 크로마토그램의 4개의 피크를 피크 1 (<12.9분), 피크 2 (12.9 - 15.1분), 피크 3 (15.1 - 16.7분), 피크 4 (16.7 - 19.3분)로서 통합하였다. 통합은 또한 무시할만한 것 (모든 복합체에 대해 <3.5%)으로 발견된, 임의의 저분자량 중을 고려하기 위해 피크 5 (>19.3분)로 불리는 추가의 통합 범위를 포함하였다. 이러한 통합으로부터의 각각의 중의 백분율을 표 33에 요약한다. 모든 복합체는 유사한 적은 백분율의 피크 3 (약 6-9%)을 함유하였지만, 다른 피크는 가변량으로 함유하였다. 가장 주목할만한 것은 hCD73-his 및 hIgG1로부터의 CH1 도메인을 함유하는 항체 사이의 모든 복합체는 보다 작은 복합체 (피크 2)를 유의하게 더 큰 백분율로 갖는 반면에, hIgG2로부터의 CH1 도메인을 함유하는 것은 보다 큰 복합체 (피크 1)를 보다 큰 백분율로 갖는다는 것이다 (표 33 및 도 32c). 이는 보다 고 차수 복합체 형성에서 힌지 영역 뿐만 아니라 CH1 도메인의 중요한 역할을 시사한다.

[1002] 표 33: 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 CD73.4 항체의 체류 시간

	UV%				
	피크1	피크2	피크3	피크4	피크5
복합체	<12.9 min	12.9-15.1min	15.1-16.7min	16.7-19.3min	>19.3min
CD73.4-IgG2.3 + hCD73-his	37.0	23.8	7.7	28.6	2.9
CD73.4-IgG2.3G1.1f-KH + hCD73-his	36.0	23.8	7.9	29.3	3.0
CD73.4-IgG1.1f + hCD73-his	28.4	36.2	7.4	25.6	2.3
CD73.4-IgG1f + hCD73-his	26.0	36.5	7.5	27.8	2.2
CD73.4-IgG2.3G1-AY + hCD73-his	30.2	24.3	8.1	34.4	3.0
CD73.4-IgG2.3G1-KH + hCD73-his	34.9	23.4	7.9	30.7	3.0
CD73.4-IgG1-G2.3G1-AY + hCD73-his	14.6	29.2	6.4	48.3	1.6
CD73.4-IgG1-G2.3G1-KH + hCD73-his	23.8	32.6	7.0	34.5	2.1
CD73.4-IgG1-델타THT + hCD73-his	28.3	35.4	7.0	26.9	2.4
CD73.4-IgG2.3-플러스THT + hCD73-his	30.6	24.3	8.3	33.7	3.2
CD73.4-IgG2.3-플러스GGG + hCD73-his	30.0	23.9	8.2	34.9	2.9
CD73.4-IgG2.5 + hCD73-his	31.7	24.4	8.4	32.5	3.1
CD73.4-IgG2.5G1.1f-KH + hCD73-his	30.7	24.3	8.9	32.7	3.4
CD73.4-IgG2.5G1-AY + hCD73-his	26.3	24.8	8.1	38.3	2.6
CD73.4-IgG2.5G1-KH + hCD73-his	21.4	24.1	7.0	45.6	1.9
CD73.4-IgG2.5-플러스THT + hCD73-his	32.6	23.5	8.3	32.6	3.0

[1003]

[1004] 실시예 14: 조작된 불변 도메인을 갖는 항체에 대한 Fc 수용체 결합

[1005] 본 실시예는 IgG2의 CH1 및 힌지를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 항체가, 이것이 IgG1의 CH2 및 CH3 도메인을 함유하는 경우에 Fc γ R에 결합한다는 것을 입증한다.

[1006] 가변 도메인에 의한 항원 결합에 더하여, 항체는 불변 도메인과의 상호작용을 통해 Fc-감마 수용체 (Fc γ R)와 맞물릴 수 있다. 이들 상호작용은 이펙터 기능, 예컨대 항체-의존성 세포성 세포독성 (ADCC) 및 항체-의존성 세포성 식세포작용 (ADCP)을 매개한다. 이펙터 기능 활성은 IgG1 이소형의 경우에 높지만, IgG2 및 IgG4의 경우에는 이들 이소형이 Fc γ R에 대해 보다 낮은 친화도를 갖기 때문에 매우 낮거나 부재한다. 또한, IgG1의 이펙터 기능은 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 돌연변이를 통해 변형되어, Fc γ R 친화도 및 선택성을 변경시킬 수 있다.

[1007] Fc 감마 수용체 (Fc γ R 또는 Fc γ R)에 대한 항체의 결합은 비아코어 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 및 포르테바이오 생물층 간섭측정법 (BLI)을 포함한 바이오센서 기술을 사용하여 연구하였다. SPR 연구를 비아코어 T100 기기 (지이 헬스케어) 상에서 25°C에서 수행하였다. 묶린 항-6xHis 항체로부터의 Fab 단편을, EDC/NHS를 사용하여 CM5 센서 칩 상에 ~3000 RU의 밀도로 고정시켰다. 다양한 his-태그부착된 Fc γ R (7 ug/ml)을, 30 s 접촉 시간을 사용하여 10 ul/분으로 C-말단 his-태그를 통해 포획하고, 1.0 μ M 항체의 결합을 10 mM NaPO₄, 130 mM NaCl, 0.05% p20 (PBS-T) pH 7.1의 구동 완충제 중에서 평가하였다. 이들 실험에 사용된 Fc γ R은 CD64 (Fc γ RI), CD32a-H131 (Fc γ RIIa-H131), CD32a-R131 (Fc γ RIIa-R131), CD32b (Fc γ RIIb), CD16a-V158 (Fc γ RIIIa-V158), CD16b-NA1 (Fc γ RIIIb-NA1), 및 CD16B-NA2 (Fc γ RIIIb-NA2)를 포함하였다. BLI 실험은 포르테바이오 옥텟 RED 기기 (폴, 포르테바이오) 상에서 10 mM NaPO₄, 130 mM NaCl, 0.05% p20 (PBS-T) pH 7.1 중 25°C에서 수행하였다. 항체를 희석되지 않은 발현 상청액으로부터 단백질 A 코팅된 센서 상에 포획한 다음, 1 μ M hCD32a-H131, hCD32a-R131, hCD32b, hCD16a-V158, 또는 0.1 μ M hCD64 분석물을 결합시켰다.

[1008] 먼저, 치환 S267E (SE) 및 S267E/L328F (SELF), 뿐만 아니라 V4, V7, V8, V9 및 V12로 지칭되는 돌연변이 P238D, P271G, H268D, A330R, G237D, E233D의 다양한 조합을 포함하는 변형된 IgG1 Fc 도메인을 함유하는 항체를 제조하였다. 이들 항체의 결합은 비아코어 SPR에 의해 IgG1f, IgG2.3 (IgG2-C219S) 및 IgG4.1 (IgG4-S228P) 항체, 뿐만 아니라 모든 Fc γ R에 대한 결합이 감소되도록 조작된 IgG1.1f 항체와 비교하여 연구하였다.

도 33에 제시된 결과는 SE 및 SELF에 대한 증가된 CD32a-H131, CD32a-R131 및 CD32b 결합, 뿐만 아니라 CD32a-H131 및 CD32a-R131보다 CD32b에 대한 V4, V7, V8, V9 및 V12 돌연변이체의 증가된 선택성을 포함한, IgG1f, IgG2.3 및 IgG4.1 및 돌연변이된 IgG1 항체에 대해 예상된 FcγR 결합 특성을 입증하였다, 도 33.

[1009]

다음 세트의 구축물을 사용하여 이펙터 기능을 다른 이펙터 기능 음성 IgG2 이소형으로 조작하였다. 이러한 연구를 위해, 상기 기재된 돌연변이를 IgG2.3 불변 영역, 또는 IgG2.3G1-AY로 불리는 IgG2.3/IgG1f 하이브리드의 맥락에 도입하였다 (표 34). 항체를 상청액으로서 소규모로 발현시키고, 포르테바이오 옥텟 생물층 간섭측정 바이오센서 기술을 사용하여 FcγR에 대한 결합에 대해 시험하였다. 항체는 상청액 중 낮은 농도로 존재하기 때문에, 단백질 A 코팅된 센서를 사용하여 상청액으로부터 항체를 포획한 다음, 용액 중 FcγR 분석물의 결합에 의해 실험을 수행하였다. 야생형 IgG1, SE, P238D, V4 및 V12 항체를 포함한, 정제된 및 상청액 대조군 IgG1f를 또한 비교를 위해 포함시켰고, 이들 대조군 항체 각각은 예상된 FcγR 결합 특성을 입증하였다 (도 34). IgG2.3 항체는 또한, CD32a-H131에 대해서만 인지가가능하게 결합하여, 예상된 결합 프로파일을 입증하였다. 그러나, IgG2.3 내로 S267E, L328F, P238D, P271G, H268D, A330R, G237D, 또는 E233D 돌연변이를 도입한 모든 돌연변이는 상응하는 조작된 IgG1 mAb의 FcγR 친화도를 재현하는데 실패하였다 (도 34). 대조적으로, IgG2.3G1-AY 구축물은 IgG2.3의 CH1 및 힌지 영역을 보유하면서, 야생형 IgG1의 FcγR 결합 특성을 완전하게 보존할 수 있었다. 또한, S267E, L328F, P238D, P271G, H268D, A330R, G237D, 및 E233D를 함유하는 모든 IgG2.3G1-AY 돌연변이체는, 동일한 돌연변이를 함유하는 IgG1 버전 mAb와 대등한 FcγR 결합 특성을 입증하였다 (도 34). 이는 야생형 또는 돌연변이체 IgG1의 이펙터 기능과 조합된, IgG2의 CH1 및 힌지 영역을 갖는 항체의 성공적인 조작을 입증한다.

[1010]

표 34: 조작된 IgG2 구축물

세트	ID	구축물	Seq ID#
1	IgG2.3	hHC-IgG2-C219S	268
	IgG2.3-V13	hHC-IgG2-C219S - P238D	332
	IgG2.3-V14	hHC-IgG2-C219S - P238D,P271G	333
	IgG2.3-V15	hHC-IgG2-C219S - P238D,H268D,P271G	334
	IgG2.3-V16	hHC-IgG2-C219S - P238D,P271G,A330R	335
	IgG2.3-V17	hHC-IgG2-C219S - P238D,H268D,P271G,A330R	336
	IgG2.3-V18	hHC-IgG2-C219S - S267E	337
	IgG2.3-V19	hHC-IgG2-C219S - S267E,L328F	338
2	IgG2.3G1	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f	269
	IgG2.3G1-AY-V20	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - P238D	339
	IgG2.3G1-AY-V21	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - P238D,P271G	340
	IgG2.3G1-AY-V22	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - P238D,H268D,P271G	341
	IgG2.3G1-AY-V23	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - P238D,P271G,A330R	342
	IgG2.3G1-AY-V24	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - P238D,H268D,P271G,A330R	343
	IgG2.3G1-AY-V25	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - G237D,P238D,H268D,P271G,A330R	344
	IgG2.3G1-AY-V26	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - E233D,G237D,P238D,H268D,P271G,A330R	345
	IgG2.3G1-AY-V27	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - S267E	346
	IgG2.3G1-AY-V28	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - S267E,L328F	347

[1011]

[1012]

이러한 조작 전략을 추가로, IgG2.3G1-AY로 포맷된 다른 항체, IgG2.3G1-AY-S267E (IgG2.3G1-AY-V27), 뿐만 아니라 IgG2-B-형태 변이체 (IgG2.5G1-AY 및 IgG2.5G1-AY-V27), 및 IgG1 및 IgG2 불변 도메인의 상이한 조합을 함유하는 다른 하이브리드 항체를 생산하고, 비아코어 SPR 기술을 사용하여 항-his Fab 포획된 his-태그부착된 FcγR에 대한 이들 항체의 결합을 시험함으로써 연구하였다. 옥텟 상청액 데이터와 일치하게, SPR 데이터는 IgG2.3G1-AY 및 IgG2.3G1-AY-V27 항체가, A-형태 IgG2 항체 (IgG2.3)의 CH1 및 힌지 영역을 함유함에도 불구하고, 각각 IgG1f 및 IgG1f-S267E와 대등한 FcγR 결합 특성을 갖는다는 것을 보여주었다 (표 35). IgG2.5G1-AY 및 IgG2.5G1-AY-V27 항체를 사용하여 또한 유사한 데이터를 획득하였고, 이는 IgG1f 또는 변형된 IgG1f 유사 이펙터 기능을 갖는 B-형태 IgG2 항체 (C131S 돌연변이 함유, IgG2.5로 불림)의 성공적인 조작을 입증한다.

IgG2.3G1-AY, IgG2.3G1-AY-V27, IgG2.5G1-AY, 또는 IgG2.5G1-AY-V27 불변 영역을 갖지만 가변 영역이 상이한 여러 다른 항체에 대한 데이터는 이러한 조각 전략이 가변 도메인과 독립적으로 다른 항체에도 광범위하게 적용 가능하다는 것을 보여주었다 (표 35). IgG1f-유사 FcγR 결합 특성을 입증하는 다른 구축물은 IgG1-G2.3G1-AY, 및 IgG1 델타THT를 포함하는 반면에, IgG2.3G1-KH, IgG2.5G1-KH, IgG2.3플러스THT, IgG2.5플러스THT 및 IgG2.3플러스GGG 구축물을 포함한 여러 변형된 불변 영역 구축물은 IgG1f-유사 FcγR 결합 특성을 보유할 수 없었다 (표 35).

표 35: 항-his Fab 포획된 FcγR-his 단백질에 결합한 1 μM 항체에 대한 %Rmax 값

mAb	hCD64	hCD32a-H131	hCD32a-R131	hCD32b	hCD16a-V158	hCD16B-NA2
mAb8-IgG1f	80%	82%	51%	27%	51%	21%
mAb9-IgG1f	70%	33%	19%	4%	28%	10%
CD73.4-IgG1f	65%	46%	26%	6%	43%	17%
CD73.4-IgG1.1f	2%	0%	2%	1%	0%	0%
mAb11-IgG2.3	2%	44%	17%	5%	1%	0%
CD73.4-IgG2.3	3%	48%	11%	1%	1%	0%
mAb6-IgG2.3	3%	66%	14%	3%	1%	0%
mAb4-IgG2.3	1%	39%	6%	1%	1%	0%
mAb5-IgG2.3	6%	100%	30%	4%	3%	0%
mAb12-IgG2.3	2%	39%	7%	1%	1%	0%
mAb13-IgG2.3	2%	40%	7%	1%	1%	0%
mAb11-IgG2.5	0%	40%	13%	3%	0%	-1%
mAb7-IgG2.5	4%	72%	19%	2%	2%	0%
mAb8-IgG2.5	3%	59%	14%	3%	2%	0%
mAb10-IgG2.5	1%	29%	5%	1%	1%	0%
CD73.4-IgG2.5	3%	40%	7%	1%	1%	0%
mAb6-IgG2.5	3%	75%	17%	4%	2%	0%
mAb4-IgG2.5	2%	46%	8%	1%	1%	0%
mAb5-IgG2.5	6%	89%	26%	5%	4%	1%
mAb12-IgG2.5	1%	36%	6%	1%	1%	0%
mAb13-IgG2.5	-2%	39%	4%	-2%	0%	-2%
mAb8-IgG2.3G1-AY	77%	61%	38%	10%	38%	13%
mAb10-IgG2.3G1-AY	67%	23%	14%	4%	24%	8%
CD73.4-IgG2.3G1-AY	65%	38%	20%	5%	38%	14%
mAb7-IgG2.5G1-AY	80%	73%	45%	12%	47%	19%
mAb8-IgG2.5G1-AY	77%	70%	45%	17%	48%	22%
CD73.4-IgG2.5G1-AY	65%	43%	24%	7%	40%	16%
CD73.4-IgG2.3G1-KH	2%	15%	2%	0%	2%	0%
CD73.4-IgG2.5G1-KH	2%	17%	2%	0%	3%	0%
CD73.4-IgG2.3G1.1f-KH	1%	10%	1%	0%	1%	0%
CD73.4-IgG2.5G1.1f-KH	1%	6%	1%	0%	1%	0%

mAb7-IgG2.3G1-AY-V27	84%	68%	92%	76%	26%	7%
mAb8-IgG2.3G1-AY-V27	78%	67%	80%	67%	24%	7%
mAb10-IgG2.3G1-AY-V27	69%	24%	57%	40%	12%	3%
mAb7-IgG2.5G1-AY-V27	81%	74%	89%	84%	32%	9%
mAb8-IgG2.5G1-AY-V27	77%	76%	79%	77%	33%	10%
CD73.4-IgG1-G2.3G1-AY	66%	50%	31%	10%	48%	23%
CD73.4-IgG1-G2.3G1-KH	2%	18%	2%	0%	4%	1%
CD73.4-IgG1 텔타THT	65%	43%	23%	6%	42%	17%
CD73.4-IgG2.3 플러스THT	3%	42%	8%	1%	1%	0%
CD73.4-IgG2.5 플러스THT	2%	34%	7%	1%	1%	0%
CD73.4-IgG2.3 플러스GGG	3%	43%	8%	1%	1%	0%

[1015]

[1016]

종합하면 이들 데이터는, 힌지 영역 내의 보존된 CPPCPAP (서열식별번호: 380) 모티프의 바로 C-말단의 IgG1의 서열이 FcγR-매개된 이펙터 기능을 부여하는 반면에, 항체의 CH1 및 힌지의 상부 부분은, IgG1 및 변형된 IgG1의 이펙터 기능을 IgG2 CH1 및/또는 힌지 영역을 함유하는 항체의 뛰어난 내재화 또는 신호전달 특성과 잠재적으로 조합하기 위해, IgG2 또는 변형된 IgG2 서열로 대체될 수 있다는 것을 보여준다.

[1017]

개별 실험 시리즈에서, CD73 항체 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f는 시험관내 이펙터 기능을 매개하지 않는 것으로 밝혀졌다. 이펙터로서 1차 NK 세포 및 표적으로서 CD73-발현 Calu-6 종양 세포를 사용한 ADCC 실험에서, CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f는 3 μg/mL의 농도까지 표적 세포 사멸을 유도하지 않은 반면에, 대조군 IgG1 CD73 mAb는 ADCC를 유도하였다. CDC 및 ADCP 실험 (이펙터로서 1차 대식세포 및 표적으로서 Calu-6이 사용된 ADCP 실험)에서, CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f는 각각 10 μg/mL 또는 1 μg/mL까지 표적의 용해를 유도하지 않은 반면에, 대조군 IgG1 CD73 mAb는 용해를 유도하였다. 이들 결과는 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f가 Fc 이펙터 기능이 결여되어 있고; 따라서, CD73-발현 세포의 고갈은 인간에게 투여된 경우 관찰되지 않을 것임을 입증한다.

[1018]

실시예 15: 항체 내재화 시 리소솜 마커와 항-CD73 항체의 공동-국재화

[1019]

본 실시예는 내재화의 상세한 메카니즘 및 항-CD73 Ab의 Calu6 세포 내로의 내재화에 따른 연관 역할을 보여준다. 항체는 초기 엔도솜 마커 EEA1, 후기 엔도솜 마커 Rab7 및 리소솜 마커 Lamp-1과 공동-국재화되었다.

[1020]

본 실험에서, Calu6 세포를 알렉사 플루오로647 표지된 항-CD73 항체 11F11, 6E11 및 4C3을 사용한 펄스 추적 분석에 적용하였다. 세포를 먼저 빙상에서 15분 동안 냉각시킨 다음, 빙상에서 2 μg/ml의 11F11, 6E11 및 4C3에 각각 30분 동안 결합시켰다 (펄스). 결합 30분 후 차가운 매질을 사용하여 비결합된 항체를 세척해내고, 추적을 시작하기 위해 세포를 37°C로 상승시켰다. 내재화 반응을 5개의 시점, 0, 15, 30, 60 또는 120분 동안 설정한 후, 세포를 4% 파라포름알데히드로 고정시켰다. 고정되면, 세포를 투과화하고, 세포내이입 마커 항체, 항-EEA1, 항-Rab7 및 항-Lamp1 (셀 시그널링 테크놀로지스(Cell signaling Technologies), 매사추세츠주)로 실온에서 1시간 동안 염색한 다음, 알렉사 플루오르 488 접합된 염소-항-토끼 2차 항체 (라이프 테크놀로지스(Life technologies), 일리노이주)로 표지하였다. 이어서 세포를 오펜라 공초점 시스템 (퍼킨 엘머(Pelkin Elmer), 매사추세츠주) 상에서 60X 수침 대물렌즈로 영상화하였다. 항-73 항체 및 세포내이입 마커 둘 다로부터의 형광을 측정하고, 이를 공동국재화 계수로서 히스토그램 포맷으로 나타내었다.

[1021]

결과를 도 36a-36c에 제시하였고, 이는 항-CD73 항체 11F11이 EEA1, Rab7 및 Lamp-1과 공동국재화되고, 초기 엔도솜에의 항체 국재화의 순위가 기능 및 수용체 고갈 데이터와 매칭된다는 것을 나타내었다.

[1022]

실시예 16: 종양 마이크로어레이에 의한 인간 종양에서의 CD73 발현 프로파일링

[1023]

본 실시예는 다중 조직 마이크로-어레이 (TMA)에서 mAb 1D7을 사용하여 IHC에 의해 결정된 바와 같은, 인간 종양에서의 CD73 발현의 수준을 보여준다.

[1024]

초기 스크리닝을 위해, 15종의 종양 유형을 포함하는 다중 FFPE (포르말린 고정 파라핀 포매) TMA에서 상업적 마우스 모노클로날 항체 (mAb) 항-인간 CD 73 클론 1D7 (앱캠(Abcam))을 사용하여 면역조직화학 (IHC)을 수행하였다. 각각의 종양 유형에 대해 9 내지 52개의 샘플이 존재하였다. TMA는 상업적 공급원으로부터 구입하였다.

CD73 조직 결합을 검출하기 위해, 마하 3 검출 키트 (바이오케어 메디칼(BioCare Medical))를 사용하여 자동화 IHC 검정을 다코 오토스테이너 플러스 플랫폼(Dako Autostainer Plus platform)으로 전개시켰다. 간략하게, HIER (열-유도된 항원 회복) 용액 pH 9 (다코)를 사용하여 95℃에서 20분 동안 항원 회복을 수행하였다. mAb 1D7을 1:750으로 희석시키고, 60분 동안 인큐베이션한 다음, 마하 3 마우스 프로브와 20분 동안 및 이어서 마하 3 중합체와 다시 20분 동안 인큐베이션하였다. 마지막으로, 슬라이드를 DAB 기질-발색원 용액과 6분 동안 반응시켰다. 이어서 상용 조직학적 절차에 따라 슬라이드를 헤마톡실린으로 대조염색하고, 탈수시키고, 청정화하고, 및 DePeX로 커버슬립으로 덮었다. 다코 단백질 블록 및 FLEX 항체 희석제를 각각 1차 항체에 대한 비-특이적 블록 및 희석제로서 사용하였다. CD73의 수준을 결정하기 위해, 종양 세포의 표면 막 또는 세포질에서의 염색 강도 (스코어 1 내지 3) 및 빈도 (스코어 1 내지 4) 둘 다를 포획하는 반-정량적 스코어링 방법을 사용하였다.

- [1025] 결과를 도 37a 및 37b에 제시하였고, 이는 CD73이 종양 세포의 세포질 및 표면 막 둘 다에서 발현된다는 것을 나타내었다. 검사된 종양 유형 중에서, 종양 세포 막 염색 (도 37b)은 갑상선 암종, 간세포성 암종, 두정부 편평 세포 암종, 췌장 선암종, 결장직장 선암종, 및 자궁내막 암종에서 높았고; 비소세포 암종, 신세포 암종, 및 위 암종에서 중간 정도였고; 난소 선암종, 전립선 선암종, 방광 암종, 식도 편평 세포 암종, 및 림프종에서 낮았고, BrC에서는 발현되지 않았다.
- [1026] 실시예 17: 전체 조직 절편에 대한 면역조직화학에 의해 결정된 바와 같은, 다중 종양 유형에서의 CD73 발현
- [1027] 본 실시예는 mAb D7F9A를 사용하여 전체 조직 절편에 대한 면역조직화학 (IHC)에 의해 결정된 바와 같은, 다중 종양 유형의 종양 세포의 표면 막 및 세포질에서의 CD73의 수준을 보여준다.
- [1028] 결장직장 선암종 (CRC), 자궁내막 암종 (EC), 갑상선 암종 (TC), 두정부 편평 세포 암종 (HNSCC), 비소세포 암종 (NSCLC), 난소 선암종 (OvC), 및 췌장 선암종 (PC)을 포함한 7개의 종양 유형으로부터의 규칙적인 전체 크기 FFPE 절편에서 토끼 mAb 항-인간 CD73 클론 D7F9A (셀 시그널링 테크놀로지)를 사용하여 추가의 IHC를 수행하였다. 폐 선암종 (ADLC) 및 편평 세포 암종 (SQLC)이 각각 20개 존재하는 NSCLC를 제외하고, 각각의 종양 유형에 대해 30개의 샘플이 존재하였다.
- [1029] CD73 조직 결합을 검출하기 위해, 결합 중합체 정밀화 검출 키트 (라이카(Leica))를 사용하여 자동화 IHC 검정을 BondRx 플랫폼으로 전개시켰다. 간략하게, 결합 에피토프 회복 용액 2 (pH 9)를 사용하여 100℃에서 20분 동안 항원 회복을 수행하였다. mAb D7F9A를 0.5 µg/ml로 희석시키고, 60분 동안 인큐베이션한 다음, 리파인 검출 키트로부터의 중합체와 30분 동안 인큐베이션하였다. 마지막으로, 슬라이드를 DAB 기질-발색원 용액과 6분 동안 반응시켰다. 이어서 상용 조직학적 절차에 따라 슬라이드를 헤마톡실린으로 대조염색하고, 탈수시키고, 청정화하고, DePeX로 커버슬립으로 덮었다. 0.5% 인간 감마 글로불린이 보충된 다코 단백질 블록 또는 다코 단백질 블록을 각각 1차 항체에 대한 비-특이적 블록 및 희석제로서 사용하였다. CD73의 수준을 결정하기 위해, 종양 세포의 표면 막 또는 세포질에서의 염색 강도 (스코어 1 내지 3) 및 빈도 (스코어 0 내지 100) 둘 다를 포획하는 H-스코어를 광 현미경 하에 평가하였다.
- [1030] 결과를 도 38a 및 38b에 제시하였고, 이는 종양 세포에서 막 및 세포질 표지화 둘 다의 유사한 염색 패턴을 보여주었다. 막 H 스코어 100 및 50을 각각 높은 발현 및 중간 정도의 발현에 대한 컷-오프 기준으로서 사용하면, ADLC, TC, PC, 및 EC는 높은 발현을 나타내었고, CRC 및 SQLC는 중간 정도의 발현을 나타내었고, HNSCC 및 OvC는 낮은 발현을 나타내었다. TIL의 작은 분율이 또한 CD73 양성인 것으로 발견되었다.
- [1031] 도 39a-39h는 각각의 종양 유형의 개별 샘플에서의 CD73 발현의 수준을 보여준다. 결과는, 심지어 평균적으로 낮은 수준의 CD73을 발현하는 종양에서도 (도 38), 특정 샘플이 높은 수준의 CD73을 함유한다는 것을 보여주었다.
- [1032] 실시예 18: 특정 종양 유형의 종양 침윤 림프구 상에서의 PD-1 수준
- [1033] 본 실시예는 결장 선암종, 신세포 암종, 및 폐 선암종을 갖는 환자의 말초 혈액 및 종양 미세환경으로부터의 T 세포 상에서의 PD-1 발현의 빈도를 보여준다. 간략하게, 신선한 종양 샘플 및 매칭 말초 혈액을 PD-1, CD8, CD4, 및 Foxp3에 대해 염색하고, 유동 세포측정법에 의해 평가하였다.
- [1034] 말초 T 세포 및 TIL 상에서의 PD-1의 수준을 하기와 같이 결정하였다. 종양 조직을 청량하고, 밀테니 해리 키트 (밀테니(Miltenyi), Cat#130-095-929)를 사용하여 해리시킨 반면, 말초 혈액 세포는 RBC 용해 완충제 (바이오레전드(Biolegend), Cat# 420301) 중에서의 적혈구의 용해 후에 분리하였다. 세포 현탁액 (종양 또는 말초 혈액으로부터의 것)을 HBSS (무 Ca, 무 Mg) 중에서 2회 세척하고, NIR 생존율 염료 (몰레큘라 프로브스 바이 라

이프 테크놀로지스(Molecular Probes by Life Technologies) # L34976)로 염색하고, 둘베코 PBS (dPBS) 중 인간 AB 혈청으로 차단시키고, 빙상, 암실에서 45분 동안의 인큐베이션을 위해 항체 각테일이 담긴 웰에 첨가하였다. 이어서 세포를 dPBS/BSA/Na 아지드로 2회 세척하고, 고정시키고, FoxP3 완충제 키트 (바이오레전드 Cat# 421403)를 사용하여 투과화하였다. 형광 마이너스 원 (FMO) 대조군을 모든 항체에 대해 제조하고, 이를 사용하여 양성 세포 집단을 결정하였다. 샘플을 비디 포르테사(BD Fortessa) 유동 세포측정기 (벡톤 디킨슨)에서 획득하였고, 플로우조 X 소프트웨어 (플로우조)를 사용하여 데이터를 분석하였다.

[1035] 결과를 도 40에 제시하였고, 이는 PD-1 발현의 빈도가 종양-침윤 T 세포 상에서 보다 높고, 말초 T 세포 상에서 보다 낮다는 것을 나타내었다. 특히, PD-1은 혈액보다 종양 내 CD8+ T 세포, CD4+ FoxP3-, 및 CD4+FoxP3+ T 세포 상에서 보다 높은 수준으로 발현되었고, 이는 시험된 3종의 종양에서 검출되었다.

[1036] 따라서, 적어도 결장 선암종, 신세포 암종, 및 폐 선암종에서 높은 수준의 CD73 종양 발현 (IHC에 의함) 및 PD-1 TIL 발현 (유동 세포측정법에 의함)의 존재에 기초하여, CD73 길항제 및 PD-1 길항제의 조합은 이들 암을 치료하는데 있어서 효과적일 것이다.

[1037] 실시예 19: 항-CD73 항체 및 항-PD-1 항체의 조합 치료에 의한 생체내 종양 성장의 억제

[1038] 항-CD73 항체 및 항-PD-1 항체에 의한 조합 치료의 항종양 활성을 검사하기 위해 무린 MC38 결장 선암종 종양 모델에서 실험을 수행하였다.

[1039] 사용된 투여 요법을 하기 표 36에 나타낸다. 복강내 (IP) 치료를 위한 투여 부피는 포스페이트-완충 염수 (PBS)를 사용하여 0.2 mL로 조정하였다.

[1040] 표 36.

항체	농도 (mg/mL)	투여 부피 (mL/마우스)
마우스 IgG1 이소형 (10 mg/kg)	5.54	0.036
항-PD-1 mIgG1 (10 mg/kg)	6.51	0.03
항-CD73 mIgG1 (5 mg/kg)	11.87	0.008
항-CD73 mIgG1 (10 mg/kg)	11.87	0.017
항-CD73 mIgG1 (20 mg/kg)	11.87	0.033

[1041]

[1042] ^a 마우스 항-디프테리아 독소 mAb (IgG1 이소형 대조군)

[1043] ^b 키메라 항-PD-1 mIgG1

[1044] ^c 항-마우스 CD73 항체

[1045] 암컷 흑색 6 (B6NTac) 마우스를 사용하였다. 마우스에게 음식물 및 물을 자유롭게 제공하였다. MC38 세포를 10% 열-불활성화 태아 소 혈청 (FBS)을 함유하는 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM)에서 배양하였다. 세포를 2일마다 1:10으로 분할하였다. 각각의 마우스의 우측 측복부에 1-cm³ 시린지 및 25-게이지 1/2-인치 바늘을 사용하여 0.2 mL PBS 중 2 x 10⁶개의 세포를 피하로 이식하였다 (제0일). 이식 후 제7일에, 104마리의 마우스를, 식 LxWxH/2를 사용하여 측정된 그의 종양 부피에 따라 각각 13마리의 마우스의 8개 군으로 무작위화하였다. 무작위화 후, 모든 군의 평균 종양 부피는 대략 87 mm³였다. 제7일, 제11일, 및 제14일에, 지정된 항-마우스 CD73 및/또는 항-마우스 PD-1 mAb 또는 이소형 대조군을 IP 투여하였다. 종양 및 체중을 연구 종료시까지 매주 2회 측정하였다. 종양은 포울러 전자 디지털 캘리퍼 (모델 62379-531; 프레드 브이. 포울러 캄파니(Fred V. Fowler Co.), 매사추세츠주 뉴턴)를 사용하여 3차원으로 측정하고, 데이터를 스터디로그 시스템즈, 인크.(Studylog Systems, Inc.) (캘리포니아주 사우스 샌프란시스코)로부터의 스터디디렉터 소프트웨어를 사용하여 전자적으로 기록하였다. 동물을 매일 자세, 털손질 및 호흡 변화, 뿐만 아니라 기면에 대해 체크하였다. 종양이 2000 mm³ 종점에 도달하였거나 궤양화를 보일 때 마우스를 안락사시켰다.

[1046] 도 41a-41d 및 42a-42d에 제시된 바와 같이, 항-CD73 항체를 항-PD-1 항체와 조합하여 사용한 경우, 시험된 모든 항-CD73 용량에 의해 종양 성장에서의 유의한 지연이 관찰되었다 (도 42a-42d). 연구 말미에, 어느 하나의

치료제 단독으로 치료된 군에서보다 (항-PD-1 항체 군에서 2/13 및 항-CD73 항체 군에서 0/13) 항-CD73 항체 및 항-PD-1 항체의 조합에 의해 치료된 군에서 (각각 5, 10, 및 20 mg/kg 군에서 5/13, 4/13, 및 5/13) 더 많은 마우스가 종양-무함유 (TF)이었다.

[1047] 평균 종양 성장 억제 (TGI)는 조기 폐양화 (대부분 종양 이식 후 제10일 내지 제20일)의 높은 발생률 (15% 내지 69%) 및 후속 안락사로 인해 직접 계산할 수 없었다. 따라서, 종양 성장 억제 및 전체 생존을 평가하기 위해, 마우스가 종양 이식 후 27일 (제7일에 약물 치료의 개시 후 약 3 종양 배가 시간) 전에 종양 폐양화를 나타내는 경우에, 그러한 마우스와 연관된 종양 성장 데이터는 제외하였다. 그 결과, 항-CD73 항체 단독요법 군의 경우 충분한 마우스가 남지 않은 반면에, mIgG1항체, 항-PD-1 항체 단독, 및 항-PD-1 항체 + 항-CD73 항체 군에서는 충분한 마우스 (8-13마리)가 남았다. 따라서, 오직 mIgG 및 항-PD-1 항체 함유 군단을 TGI 및 생존에 대해 분석하였다. 이들 군에 대한 종양 종양 부피를 도 43에 제시한다. 제27일 (제7일에 약물 치료의 개시 후 약 3 종양 배가 시간)의 TGI를, 초기 종양 부피의 교정 후 종양 부피 대 시간 곡선하 면적의 종양값에 기초하여 계산하였다. TGI 값은 항-PD-1 항체 군의 경우 80%였고, 5, 10, 및 20 mg/kg 항-CD73 항체 + 항-PD-1 항체 군의 경우 각각 100%, 97%, 및 105%였다.

[1048] 생존을 종양 크기 $< 2000 \text{ mm}^3$ 및 어떠한 종양 폐양화도 없는 것으로 정의하였다. 도 44에 제시된 바와 같이, 항-PD-1 항체 단독요법 및 항-CD73 항체와 조합된 항-PD-1 항체 둘 다는 mIgG1 치료와 비교하여 생존 이익을 입증하였다. 항-PD-1 항체와 5 또는 20 mg/kg 항-CD73 항체 조합 요법 둘 다는 항-PD-1 항체 단독요법보다 더 나은 생존을 나타내었다.

[1049] 이들 결과는, 병기결정된 MC38 동계 종양 모델에서, 항-CD73 항체 치료 단독이 항종양 활성을 촉진하지 못하지만, 항-PD-1 항체와 조합된 경우에, 종양 성장에서 유의한 지연이 관찰되고, 대략 35%의 마우스가 연구 말미에 종양-무함유라는 것을 시사한다. 항-PD-1 항체와 조합된 항-CD73 항체의 상승작용적 효과는 종양-무함유 마우스의 증가된 발생률, 증가된 TGI, 및 개선된 생존에 의해 입증되었다.

[1050] 항-CD73 항체 및 항-PD-1 Ab의 조합은 또한 비병기결정된 CT26 암 모델에서 항종양 효능을 가졌다. 간략하게, 비병기결정된 CT26 종양에 4일마다 총 3회 200 μg /마우스 (약 10 mg/kg)의 CD73 항체 TY/23을 단독으로 또는 항-PD1 항체와 함께 투여하였다. 결과를 도 45a-45d에 제시하였고, 이는 항-CD73 및 항-PD-1 항체의 조합이 어느 하나의 단독보다 더 강한 항종양 효과를 갖는다는 것을 나타내었다.

[1051] 실시예 20: 전임상 대사 및 약동학

[1052] CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f는 시노물구스 원숭이에서 단일 정맥내 (IV) 투여 후 분명한 비-선형 PK를 입증하였고, 이는 아마도 표적-매개된 약물 배치로 인한 것일 수 있다. 5에서 40 mg/kg의 용량에서, 전신 총 혈청 클리어런스 (CLT)는 0.85에서 0.22 mL/h/kg으로 감소하였다. 정상-상태에서의 분포 부피 (V_{ss})는 0.042에서 0.068 L/kg 범위의 상이한 용량 수준 사이에 유사하였고, 이는 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f가 주로 혈관의 공간에 존재한다는 것을 시사한다. 유사한 V_{ss} 와 함께 상이한 CLT 값을 고려하면, 겉보기 말기 반감기 (T_{HALF})는 5에서 40 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 20시간에서 238시간으로 증가하였다.

[1053] CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f 처리는 투여 기간 동안 대부분의 원숭이에서, 24시간 내에 모든 용량에서 무혈청 가용성 CD73 (sCD73)의 약리학적으로-매개된 신속한 감소를 발생시켰다. 무혈청 sCD73은 $\geq 1 \text{ nM}$ 의 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f 농도에서 완전히 억제되었다 ($> 98\%$). 대조적으로, CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f의 투여 후 총 sCD73의 혈청 농도가 증가하였다. 총 혈청 sCD73의 축적은 총 sCD73의 클리어런스 메카니즘에서의 변화로 인한 것일 수 있다. 기준선 수준에서, 총 sCD73은 주로 유리 sCD73으로 이루어지고, 이는 그 자체의 클리어런스 경로에 의해 제거된다. 그러나, CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f의 투여 후, 총 sCD73의 대부분은 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f /sCD73 복합체에 의해 차지되고, 이는 아마도 sCD73 단독보다 느린 제거를 거칠 수 있다.

[1054] 실시예 21: 전혈에서의 시토카인 방출에 대한 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f 효과의 부재

[1055] CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f에 의해 매개되는 시토카인 방출을 8명의 공여자로부터의 인간 정상 전혈 샘플에서 평가하였다. 61종의 시토카인 패널을 평가하여 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f에의 노출 시 면역 세포 활성화에 대한 잠재력을 다루었다. 결과는 공여자 혈액 샘플에의 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f (10 $\mu\text{g/mL}$)의 첨가가 이소형 대조군과 비교하여 검출가능한 수준의 시토카인 분비를 매개하지 않는다는 것을 보여주었다. 이들 데이터는 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f가 전혈 내 세포의 활성화제가 아님을 나타내는 예상되는 결과를 확인시켜주었다. 이들 데이터는 또한 건조된 코트 포맷을 사용한 PBMC에 의한 시토카인 방출 검정에서 수득된 결과와 일치하였고,

전혈 구성성분은 CD73.4-IgG2C219S.IgG1.1f에의 노출 시 활성화되지 않는다는 것을 보여주었다.

- [1056] 실시예 22: 항-인간 CD73 항체에 의한 인간 CD73 수용체의 점유율의 결정
- [1057] 물질 및 방법
- [1058] 모노클로날 항체 및 시약
- [1059] 마우스 항-인간 IgG1-PE, 클론 IS1112E4.23.20 (밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotec), 캘리포니아주 샌디에고)을 결합된 화합물의 직접 검출을 위해 사용하였다. IgG1 이소형-PE (밀테니 바이오텍)는 배경 결합을 평가하는데 사용하였고, 이는 분석된 각각의 샘플에 대해 수용체 점유율을 계산하기 위한 참조를 제공하였다. T 세포 하위 세트 및 B 세포의 확인을 보조하기 위해; CD3-BV421, 클론 UCHT1 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences), 캘리포니아주 산호세); CD4-PerCP/Cy5.5, 클론 OKT4(바이오레전드); CD8-PE-Cy7, 클론 SK1(바이오레전드); CD19-APC, 클론 HIB19(바이오레전드)를 사용하였다. 마우스 IgG (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 미주리주 세인트루이스)를 사용하여 비-특이적 결합을 방지하였다. 본원에 기재된, 인간 IgG2 힌지 영역 및 인간 IgG1 FC 부분을 포함하는 CD73 항체를 사용하였다. 항체 내재화를 촉진하기 위해 IgG2 힌지 영역을 설계하였고, 이에 의해 CD73의 활성 수준이 감소되었다. BD FACS™ 용해 용액 (비디 바이오사이언시스)에 의해 유동 세포측정 획득 전 전혈 샘플을 용해 및 고정시켰다.
- [1060] 말초 혈액 샘플 및 QC 물질
- [1061] 정상인 건강한 인간 공여자로부터의 전혈 샘플을 나트륨 헤파린 바큐테이너® (비디 바이오사이언시스) 내로 채취하였다. 정상인 건강한 공여자로부터의 CD73 발현은 임상 시험 동안 수집된 환자 샘플에 대한 발현 수준과 유사할 것으로 예상되었다. 이러한 이유로, 환자 샘플로부터의 전혈을 개발 및 확인을 위해 수득하지 않았다. 검정 확인 목적상, 전혈 샘플을 CD73 항체의 농축물과 섞었다. CD73 항체와 섞은 샘플을 37℃에서 30분 동안 인큐베이션한 다음, 프로세싱시까지 실온에 두었다. 전혈 샘플을 사용하여 용량 반응, 검정내 성능, 및 수집-후 샘플 안정성을 평가하였다. 검정 확인 후, 임상 프로토콜에 참여한 대상체로부터 수집된 전혈 샘플을 분석하기 위한 목적으로 검정을 CRO로 옮겼다. 보존된 전혈 샘플인 CD-Chex® 플러스 노말(Plus Normal) (스트렉 래보러토리즈(Streck Laboratories), 네브래스카주 오마하)을 각각 매일 실행에 의해 프로세싱하여 검정 성능을 평가하였다.
- [1062] CD73 수용체 점유율 절차
- [1063] 전혈 또는 CD-Chex® 플러스 노말을 직접 면역형광 염색 기술에 의해 염색하였다. 간략하게, 전혈 또는 CD-Chex® 플러스 노말 100 μL를 각각 3개의 12 x 75 mm 튜브로 분취하였다. 2개의 분취물을 10 μL의 포화 용량의 본원에 기재된 CD73 항체 (5 μg/mL)와 인큐베이션한 한편, 나머지 분취물에는 0.1% NaN₃을 함유하는 PBS 10 μL를 제공하였다. 화합물에 의한 처리 후, 모든 분취물로부터 과량의 화합물을 세척하였다. 이어서 모든 검정 튜브를 마우스 혈청으로 빙상에서 10분 동안 처리하여 형광색소 접합된 시약의 비-특이적 결합을 최소화하였다. CD3, CD4, CD8, 및 CD19에 대한 형광색소 접합체를 모든 검정 튜브에 첨가하고, 암실에서 빙상에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 모든 분취물을 세척한 다음, 1 mL의 1 X FACS™ 용해 용액으로 암실에서 실온에서 10분 동안 용해 및 고정시켰다. 이어서 분취물을 원심분리하고, 경사분리한 다음, 0.1% NaN₃을 함유하는 PBS 중에 재현탁시켰다.
- [1064] 유동 세포측정 분석
- [1065] FACS칸토 (비디 바이오사이언시스) 유동 세포측정기의 최적 성능 특징을 벡톤 디킨슨의 세포측정기 셋업 및 트래킹 시스템을 사용하여 매일 확인하였다. 보상은 BD 보상 비드 (비디 바이오사이언시스)를 사용하여 설정하였다. 염색 튜브당 적어도 3,000개의 CD19+ B 세포를 획득하였다.
- [1066] App1 계산
- [1067] 표적의 CD73에 대한 CD73 항체의 수용체 점유율은 각각의 검정 튜브로부터의 측정된 평균 형광 강도 결과를 사용하여 유도하였다.
- [1068] % RO 계산: $\{[\text{결합된 것 (결합된-이소형)}] \Delta \text{MFI}\} / \{[\text{총 (총-이소형)}] \Delta \text{MFI}\} \times 100$
- [1069] 목적-부합 확인 전략
- [1070] 목적-부합 바이오마커 검정 개발 및 확인 모델에 따라 유동 세포측정 검정 방법을 확인하였다. 확인-전 고려사

항은 검정의 의도되는 용도, 검정 정밀도, 수집-후 샘플 안정성, 및 품질 관리를 포함하였다. 검정-내 정밀도를 평가하기 위해, 전혈 샘플을 섞지 않거나 또는 0, 0.0005, 0.005, 0.05, 및 5 µg/mL의 CD73 항체와 섞은 다음, 3회 반복 프로세싱하였다. 전혈 샘플 안정성을 결정하기 위해, 샘플을 섞지 않거나 또는 CD73 항체와 섞은 다음, 실온에서 72시간 동안 정치되게 하였다. 각각의 샘플을 수집 0, 24, 48, 72시간 후에 프로세싱하였다. 보존된 전혈 샘플인 CD-Chex® 플러스 노말을 품질 관리 물질로 사용하여 수용체 점유율 검정의 면역표현형결정 절차를 모니터링하였다. CD-Chex®플러스 노말의 각각의 로트를 5회 분석하여 95% 신뢰 구간을 결정하여 추후 분석 실행에 적합하게 하였다.

[1071] 임상 시험 구현

[1072] 표적 세포 집단의 CD73에 대한 CD73 항체의 수용체 점유율은, 예를 들어, 임상 시험에서의 탐색적 바이오마커 방법으로서 사용될 수 있다.

[1073] 결과

[1074] 이러한 직접 검출 수용체 점유율 검정을 위해, 상업적으로 입수가 가능한 항-인간 IgG1-PE를 스크리닝하였다. 이 상적으로, 표적에 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체가 직접 검출, 수용체 점유율 검정을 위해 권장된다. 항체가 인간 전혈로부터의 세포 하위세트 상의 항-CD73 항체를 용량 의존적 방식으로 인식할 수 있는지 여부를 결정하기 위해 항-IgG1-PE의 클론을 시험하였다. 3종의 항-인간 IgG1-PE 항체 (IS1112E.4.23.20, AP10D10, 및 HP6069)를 사용하여 적정을 수행하였다. 총 수용체 발현 수준을 결정하기 위해, 전혈을 포화 용량의 항-CD73 항체로 처리하였다. 추가적으로, 전혈의 분취물을 항-CD73 항체로 비처리하여 각각의 항체의 비특이적 결합을 결정하였다. 클론 IS1112E.4.23.30은 항-CD73 항체에 결합하고 다른 항체 후보에 비해 최상의 신호/잡음 비를 갖기 때문에 이를 선택하였다 (도 46).

[1075] 클론 IS1112E.E.23.30을 사용하여, 정상인 건강한 공여자로부터 수집한 전혈을 연속 희석 농도의 항-CD73 항체로 처리하여 용량 반응 곡선을 생성하였다 (도 47). 추가의 확인을 위한 농도 선택 및 CRO로의 기술 이전을 위해 이러한 데이터를 사용하였다 (0, 0.0005, 0.005, 0.05, 및 5 µg/mL). 측정된 결과 (도 48) 및 유래된 결과 (도 49)의 검정 정밀도를 3명의 정상인 건강한 공여자로부터 평가하였다 (하기 표 참조).

치유적 치료	% RO CD4+ T 세포 (평균 ± SD) n=3	% RO CD8+ T 세포 (평균 ± SD) n=3	% RO CD19+ B 세포 (평균 ± SD) n=3
0 µg/mL	6.7 ± 2.4	1.0 ± 1.4	3.0 ± 3.3
0.0005 µg/mL	14.9 ± 6.1	5.3 ± 4.7	12.9 ± 11.3
0.005 µg/mL	55.1 ± 19.4	40.8 ± 8.6	56.1 ± 2.8
0.05 µg/mL	85.8 ± 21.0	90.1 ± 9.5	85.3 ± 19.3
5 µg/mL	89.9 ± 6.8	97.5 ± 10.0	97.3 ± 15.8

[1076]

[1077] 다음으로, 수집된 전혈 샘플의 안정성을 평가하여 임상 시험으로부터의 샘플에 대한 수용체 점유율 절차 수행을 위한 수집-후 최적 시간을 결정하였다 (도 50). 수집된 데이터에 기초하여, 이러한 수용체 점유율 검정은 수집-후 24 내지 48시간의 환자 샘플을 사용하여 최상으로 수행된다는 것이 결정되었다. 이러한 결정을 하기 위한 고려사항은 표적 세포 집단의 수용체 발현 수준에서의 가변성, 수용체 점유율 결과에서의 가변성, 뿐만 아니라 국내 및 국제 운송 로지스틱과 같은 인자를 포함한다.

[1078] 품질 관리 물질은 매일의 검정 성능 확인을 보조하는 것으로 확인되었다. CD-Chex 플러스는 연장된 안정성을 갖는 상업적으로 입수가 가능한 고정된 전혈 샘플이다. 데이터는 표적 집단 상에서의 검출가능한 표면 CD73 발현을 보여주었고, 이를 사용하여 수용체 점유율 검정의 염색 절차를 모니터링하였다 (도 51).

[1079] 실시예 25: CD73 및 항체 복합체의 전자 현미경검사 영상화

[1080] IgG1 또는 IgG2.C219S 불변 영역을 갖는 CD73 항체 (CD73.4)와 인간 CD73의 복합체에 대해 음성 염색 투과 전자 현미경검사 (TEM) 영상화 및 2D 부류 평균화 분석을 수행하였다. 간략하게, 가용성 전장 인간 CD73 및 주어진 항체를 실온에서 1시간 동안 1:1 물비로 혼합하였고, 둘 다의 성분의 최종 농도는 8.2µM이었다. 이어서 FEI 이글 4k x 4k CCD 카메라가 장착된, 120keV에서 작동하는 FEI 테크나이 T12(FEI Tecnai T12) 전자 현미경을 사용하여, 영상화를 위해 둘 다의 샘플을 완충제로 1:20으로 희석하였다. 음성 염색 그리드를 전자 현미경으로 옮겼다. 각각의 그리드의 영상을 다중 스케일로 획득하여 시편의 전체 분포를 평가하였다. 영상화를 위한 잠재적으로 적합한 표적 구역을 보다 낮은 배율로 확인한 후, 67,000x (0.16 nm/픽셀)의 공칭 배율에서 높은 배율

영상을 획득하였다. $-2.5\ \mu\text{m}$ 내지 $-1.5\ \mu\text{m}$ 의 공칭 부족초점 및 $\sim 30\ \text{e}/\text{\AA}^2$ 의 전자 용량에서 영상을 획득하였다.

- [1081] 예가 도 52에 제공되었고, 영상은 IgG1 및 IgG2.C219S 기반 항체 각각에 의해 상이한 유형의 복합체가 형성되었음을 보여주었다. IgG1 불변 도메인을 포함하는 항체로 제조된 항원-항체 복합체는 IgG2.C219S 불변 도메인을 포함하는 것보다 더 작았다. IgG1 불변 도메인 함유 항체와 함께 제조된 복합체의 경우, 빈번하게 관찰되는 구조 중 1개는 $\sim 220\text{-}350\ \text{\AA}$ 의 직경을 갖는 고리-형상 입자이며, 밀도는 일부 입자에서 고리의 반대쪽 끝으로 분지화되었다 (도 52a 및 b). 고리-형상 입자는 그의 입체형태에서 좁은 타원형으로부터 원형 또는 다이아몬드 형상까지 다양하다. 고리-형상 입자의 특이적 선택 및 2D 평균화는 이들이 4개의 분자: 2개의 IgG1 및 2개의 CD73 이량체로 구성될 수 있다는 것을 보여준다 (도 52a 및 b). 각각의 CD73 단량체는 IgG1의 Fab 아암 중 1개에 의해 결합되어, 2개의 IgG1가 동일한 2개의 CD73 이량체에 결합할 경우 고리-형상 복합체를 만드는 것으로 보인다. IgG1 힌지 함유 항체를 포함하는 고리-형상 입자의 2D 평균화에서 보이는 다른 우세한 구조는 후크-형상을 갖고, 이는 선단에 1 또는 2개의 둥근 밀도가 존재한다 (도 52c 및 d). 이들 구조는 CD73 이량체 중 1개 또는 2개가 Fab 아암의 말단에 결합된 단일 IgG1 분자인 것으로 보인다 (각각 도 52c 및 d).
- [1082] CD73 + IgG2.C219S 함유 항체 샘플은 스트링-유사 형상을 만드는 경향을 갖는 불균질 입자를 함유하였다 (도 52f-j). 스트링-유사 형상은 $1000\text{-}2000\ \text{\AA}$ 의 길이에 이를 수 있고, 분지형 밀도와 함께 많은 키크 및/또는 굴절을 함유하는 불규칙 구조를 갖는다. 2D 평균화를 위한 모든 입자의 선택은 CD73 이량체 또는 IgG2.C219S 그 자체일 수 있는 약간 작은 구조를 생성하였지만, 보다 보편적인 것은 스트링-유사 형상의 단리물 및 빌딩 블록 둘다로 존재하는 것으로 보이는 신장된 구조였다 (도 52).
- [1083] 실시예 24: 환자 종양 샘플에서의 CD73 효소적 억제
- [1084] 환자에게 항-CD73 항체를 투여하기 전 및 후에 환자 종양 샘플에서 CD73 효소적 활성을 측정하였다. CD73 효소적 활성을 실시예 7에 기재된 바와 같이 측정하였다.
- [1085] 결과를 도 53에 제시하였고, 이는 환자에게 항-CD73을 투여한 후 환자로부터 수득한 종양이 항-CD73 항체를 투여하기 전 대상체로부터의 종양 샘플에서의 것에 비해 보다 낮은 수준의 (적어도 2배, CD73 양성 세포의 백분율 또는 H-스코어에 의해 결정된 바와 같음) CD73 효소적 활성을 갖는다는 것을 나타내었다. 이들 결과는 대상체에의 항-CD73 항체의 투여가 대상체의 종양에서 CD73 효소적 활성을 감소시킨다는 것을 시사한다.
- [1086] 실시예 25: 추가의 불변 도메인 중쇄를 갖는 항-CD73 항체의 내재화
- [1087] 서열식별번호: 401-412 및 421-454 중 1개에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 불변 영역을 함유하는 항체를 합성하였다. 각각의 이들 불변 영역의 기제는 본원의 서열 표에 제공된다. 항체는 CD73.4의 가변 영역을 갖는 것으로 합성하였다.
- [1088] 서열식별번호: 401-412 또는 421-454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 갖는 항-CD73 항체를 실시예 4에 기재된 내재화 검정에 적용하고, 0, 1, 4 및 21시간에 내재화를 측정하였다.
- [1089] 결과를 도 54 및 55에 제시하였고, 이는 IgG2.3-R217I (즉, R217I 및 C219S 돌연변이를 갖는 IgG2 야생형)가 동일한 가변 도메인을 갖지만 야생형 IgG2 불변 영역을 갖는 항체에 비해 모든 3개의 시점에서 증진된 항체 내재화를 제공한다는 것을 나타내었다. 결과는 또한 CD73 항체의 내재화에서의 힌지 및 CH1의 역할을 확인시켜주었다. 또한 Fc 영역은, 상기 실시예에 기재된 관련 불변 영역의 결합에 기초하여 예측된 바와 같이, FcR에 결합하는 것으로 나타났다.
- [1090] 실시예 26: 추가의 중쇄 불변 도메인 돌연변이체의 합성
- [1091] 실시예 25에 기재된 결과에 대한 추적으로서, 서열식별번호: 457-468을 갖는 중쇄 불변 영역을 갖는 항-CD73 항체를 또한 제조 및 시험하였고, IgG1 힌지를 갖는 CD73 항체에 비해 내재화가 증진되었음을 확인하였다.
- [1092] 등가물
- [1093] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용을 넘지 않는 실험을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태의 많은 등가물을 인식하거나 또는 그를 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.
- [1094] 서열 목록의 요약

[1095] 표 37.

SEQ ID	설명	서열
1	인간 CD73 이소형 1	MCPRAARAPA TLLLALGAVL WPAAGAWELT ILHTNDVHSR LEQTSSEDSSK CVNASRCMGG VARLFTKVQQ IRRAEPNVLL LDAGDQYQGT IWFTVYKGAE VAHFMNALRY DAMALGNHEFDNGVEGLIEP LLKEAKFPIL SANIKAKGPL ASQISGLYLP YKVLPVGDEV VGIVGYTSKE TPFLSNPGTN LVFEDEITAL QPEVDKLT NLVKNIIALGH SGFEMDKLIA QKVRGVDVVV GGHSNTFLYT GNPPSKEVPA GKYPFIIVTSD DGRKVPVVQA YAFGKYLGYL KIEFDERGNV ISSHGNPILL NSSIPEDPSI KADINKWRIK LDNYSTQELG KTIVYLDGSS QSCRFRECNM GNLICDAMIN NNLRHTDEMF WNHVSMCILN GGGIRSPIDE RNNGTITWEN LAAVLPFGGT FDLVQLKGST LKKAHEHSVH RYGQSTGEFL QVGGIHVVYD LSRKPGDRVV KLDVLCTKCRVPSYDPLKMD EVYKVILPNF LANGGDGFQM IKDELLRHDS GDQDINVVST YISKMKVIYP AVEGRIKFST GSHCHGSFSL IFLSLWAVIF VLYQ
2	인간 CD73 이소형 2	MCPRAARAPA TLLLALGAVL WPAAGAWELT ILHTNDVHSR LEQTSSEDSSK CVNASRCMGGVARLFTKVQQ IRRAEPNVLL LDAGDQYQGT IWFTVYKGAE VAHFMNALRY DAMALGNHEFDNGVEGLIEP LLKEAKFPIL SANIKAKGPL ASQISGLYLP YKVLPVGDEV VGIVGYTSKETPFLSNPGTN LVFEDEITAL QPEVDKLT NLVKNIIALGH SGFEMDKLIA QKVRGVDVVVGGHSNTFLYT GNPPSKEVPA GKYPFIIVTSD DGRKVPVVQA YAFGKYLGYL KIEFDERGNVISSHGNPILL NSSIPEDPSI KADINKWRIK LDNYSTQELG KTIVYLDGSS QSCRFRECNMGNLICDAMIN NNLRHTDEMF WNHVSMCILN GGGIRSPIDE RNNGIHVYD LSRKPGDRVVKLDVLCTKCR VPSYDPLKMD EVYKVILPNF LANGGDGFQM IKDELLRHDS GDQDINVVSTYISKMKVIYP AVEGRIKFST GSHCHGSFSL IFLSLWAVIF VLYQ

[1096]

3	시노폴쿠스 CD73	MCPRAARAPA TLLAVGALL WSAAGAWELT ILHTNDVHSR LEQTSSEDSSK CVNASRCMGGVARLFTKVQQ IRRAEPNVLL LDAGDQYQGT IWFTVYKGAE VAHFMNALRY DAMALGNHEFDNGVEGLIEP LLKEAKFPIL SANIKAKGPL ASQISGLYLP YKVLPVGDEV VGIVGYTSKETPFLSNPGTN LVFEDEITAL QPEVDKLT NVNKIIALGH SGFETDKLIA QKVRGVDVVVGHSNTFLYT GNPPSKEVPA GKYPFIVTSD DGRKVPVQA YAFGKYLGYL KIEFDERGNVISSHGNPILL NSSIPEDPSI KADINKWRIK LDNYSTQELG KTIVYLDGSS QSCRFCNMGNLICDAMIN NNLRAHEMF WNHVSMCILN GGGIRSPIDE RNNGTITWEN LAAVLPFGGTFDLVQLKGST LKKAHEHSHV RYGSTGEFL QVGGIHVVYD LSRKPGDRVV KLDVLCTKCRVPSYDPLKMD EIYKVILPNF LANGGDGFQM IKDELLRHDS GDQDINVVST YISKMKVIYPAVEGRIKFST GSHCHGSFSL IFLSFCAVIF VLYQ
4	11F11 VH	QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCATSGFTFSNYGMH WVRQAPGKGLEWVAVILYDGSNKYYPSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSSW YPDSFDIWGQGTMTVSS
5	11F11 VH CDR1	NYGMH
6	11F11 VH CDR2	VILYDGSNKYYPSVKG
7	11F11 VH CDR3	GGSSWYPDSFDI
8	11F11 VK1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGPGTDFT LTISSELPEDFAVYYCQQRSNWHLTFGGGTKVEIK
9	11F11 VK1 CDR1	RASQGVSSYLA
10	11F11 VK1 CDR2	DASNRAT
11	11F11 VK1 CDR3	QQRSNWHLT
12	11F11 VK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYYCQYNSYPLTFGGGTKVEIK
13	11F11 VK2 CDR1	RASQGISSWLA
14	11F11 VK2 CDR2	AASSLQS
15	11F11 VK2 CDR3	QYNSYPLT
16	4C3 VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSGISWKSIGYADSVKGRF TISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKGYYYVI LTGLDYWGQGTLVTS S

[1097]

17	4C3 VH CDR1	DYAMH
18	4C3 VH CDR2	GISWKSIGSYADSVKG
19	4C3 VH CDR3	GYVILTGLDY
20	4C3 VK1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK
21	4C3 VK1 CDR1	RASQSVSSYLAW
22	4C3 VK1 CDR2	ASSRATG
23	4C3 VK1 CDR3	QYGSSPLT
24	4C3 VK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTFTRASQGISSWLAW YQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGTKVEIK
25	4C3 VK2 CDR1	RASQGISSWLA
26	4C3 VK2 CDR2	AASSLQS
27	4C3 VK2 CDR3	QQYNSYPPT
28	4C3 VK3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTFTRASQGISSWLAW YQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGTKVEIK
29	4C3 VK3 CDR1	RASQGISSWLA
30	4C3 VK3 CDR2	AASSLQS
31	4C3 VK3 CDR3	QQYNSYPPT
32	4D4 VH	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSNYGM HWVRQAPGKGLEWVAWIWYDESNKYYADSVKGR FTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARGYNS RWYPDAFDIWGQGTMTV VSS
33	4D4 VH CDR1	NYGMH
34	4D4 VH CDR2	VIWYDESNKYYADSVKG
35	4D4 VH CDR3	GYNSRWYPDAFDI
36	4D4 VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTICRASQGISSWLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK
37	4D4 VK1 CDR1	RASQGISSWLA
38	4D4 VK1 CDR2	AASSLQS
39	4D4 VK1 CDR3	QQYNSYPLT
40	10D2 VH1	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSNYGLH WVRQAPGKGLEWVAVIRYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARGGSSW YPDGLDVWGQGTITVTV SS
41	10D2 VH1 CDR1	NYGLH
42	10D2 VH1 CDR2	VIRYDGSNKYYADSVKG

[1098]

43	10D2 VH1 CDR3	GGSSWYPDGLDV
44	10D2 VK1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPTFGGGTKVEIK
45	10D2 VK1 CDR1	RASQGISSALA
46	10D2 VK1 CDR2	DASSLES
47	10D2 VK1 CDR3	QQFNSYPT
48	10D2 VK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK
49	10D2 VK2 CDR1	RASQGISSWLA
50	10D2 VK2 CDR2	AASSLQS
51	10D2 VK2 CDR3	QQYNSYPLT
52	11A6 VH	EVQLVESGGNLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSGISWNNNDIGYADSVKGRF IISRDNAKNSLYLQMNSLRPEDTALYYCVKGYVI LTGLDYWGQGTPTVS S
53	11A6 VH CDR1	DYAMH
54	11A6 VH CDR2	GISWNNNDIGYADSVKG
55	11A6 VH CDR3	GYVILTGLDY
56	11A6 VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK
57	11A6 VK1 CDR1	RASQGISSWLA
58	11A6 VK1 CDR2	AASSLQS
59	11A6 VK1 CDR3	QQYNSYPLT
60	24H2 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGM HWVRQAPGKGLEWVAWIWYDGGNKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARGGS SWYPDAFDIWGQGTMTV SS
61	24H2 VH CDR1	NYGMH
62	24H2 VH CDR2	VIWYDGGNKYYADSVKG
63	24H2 VH CDR3	GGSSWYPDAFDI
64	24H2 VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK
65	24H2 VK1 CDR1	RASQGISSWLA
66	24H2 VK1 CDR2	AASSLQS
67	24H2 VK1 CDR3	QQYNSYPLT

[1099]

68	5F8 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMH WVRQAPGKGLVWVSRIISDGSSTGYADSVKGRFTI SRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREFSSGW YFDYWGQGTLLTVSS
69	5F8 VH CDR1	SYWMH
70	5F8 VH CDR2	RIISDGSSTGYADSVKG
71	5F8 VH CDR3	EFSSGWYFDY
72	5F8 VK1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESQGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQFSSYPRTFGQGTKVEIK
73	5F8 VK1 CDR1	RASQGISSALA
74	5F8 VK1 CDR2	DASSLES
75	5F8 VK1 CDR3	QQFSSYPRT
76	5F8 VK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTGFT LTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGTKVEIK
77	5F8 VK2 CDR1	RASQGISSWLA
78	5F8 VK2 CDR2	AASSLQS
79	5F8 VK2 CDR3	QQYNSYPRT
80	6E11 VH	EVQLVESGGALVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSGITWNSGGIGYADSVKGRF TISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDRIY SSWLLFDNWGQGILVTVSS
81	6E11 VH CDR1	DYAMH
82	6E11 VH CDR2	GITWNSGGIGYADSVKG
83	6E11 VH CDR3	DRYYSSWLLFDN
84	6E11 VK1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT TLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFTFGPGTKVDIK
85	6E11 VK1 CDR1	RASQSVSSSYLA
86	6E11 VK1 CDR2	GASSRAT
87	6E11 VK1 CDR3	QHYGSSFT
88	7A11 VH	EVQLVESGGGLVQTGRSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSDISWNSDIIGYADSVKGRF TISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIYGS GSSFFDYWGQGILVTVSS
89	7A11 VH CDR1	DYAMH
90	7A11 VH CDR2	DISWNSDIIGYADSVKG
91	7A11 VH CDR3	DIYGSSSFFDY
92	7A11 VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYISSWLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYHSYPPTFGQGTRLEIK

[1100]

93	7A11 VK1 CDR1	RASQYISSWLA
94	7A11 VK1 CDR2	AASSLQS
95	7A11 VK1 CDR3	QQYHSYPPT
96	11F11 에피토프 #1	FTKVQQIRRAEPNVLLDA
97	11F11 에피토프 #2	LYLPYKVLPVGDEVVG
98	야생형 IgG1 CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
99	His-태그부착된 CD73	MCPRAARAPATLLALGAVLWPAAGAWELTILHT NDVHSRLEQTSSESSKCVNASRCMGGVARLFTKV QQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVA HFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAK FPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGI VGYSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLT LNVNKKIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGHS NTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVQ AYAFGKYLGYLKIEFDERGNVSSHGNPILLNSSIPE DPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQS CRFRECNGNLICDAMINNNLRHADETFWNHVS CILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAPVPGGTFD LVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHV VYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDE VYKVLNPNLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKHHHHHH
100	11F11 (전장 중쇄)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCATSGFTFSNYGMH WVRQAPGKGLEWVAVILYDGSNKYYPDSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSSW YPDSFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST <u>SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF</u> <u>PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNV</u> <u>PSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFQFNWYV</u> <u>DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW</u> <u>LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES</u> <u>NGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW</u> <u>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
101	11F11 (전장 경쇄 1)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGPGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWHLTFGGGKVEIKR <u>TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u> <u>KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL</u> <u>TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
102	11F11 (전장 경쇄 2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGKVEIKR <u>TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u> <u>KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL</u> <u>TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>

[1101]

103	4C3 (전장 중채)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSGISWKSIGYADSVKGRF TISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKGYVI LTGLDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPETVCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	4C3 (전장 경채 1)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAYYYCQYQSSPLTFGGGKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
105	4C3 (전장 경채 2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTFTCRASQGISSWLAW YQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISLQPEDFATYYCQYNSYPPTFGQGTKEIKR RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSS TLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
106	4C3 (전장 경채 3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTFTCRASQGISSWLAW YQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISLQPEDFATYYCQYNSYPPTFGQGTKEIKR RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSS TLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
107	4D4 (전장 중채)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGM HWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDESNKYYADSVKGR FTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARGYNS RWYPDADFIDWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV HKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPETVCVVVDVSHEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNKGKEYCKVSNKGLPAPIEKISKTKGPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	4D4 (전장 경채 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISLQPEDFATYYCQYNSYPLTFGGGKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1102]

109	10D2 (전장 중쇄)	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGLH</u> <u>WVRQAPGKGLEWVAVIRYDGSNKYYADSVKGRF</u> <u>TISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARGGSSW</u> <u>YPDGLDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS</u> <u>TSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT</u> <u>FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHK</u> <u>PSNTKVDKR VESKYGPSPSCPAPEFLGGPSVFLFP</u> <u>PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV</u> <u>DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW</u> <u>LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVY</u> <u>TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>GOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE</u> <u>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</u>
110	10D2 (전장 경쇄 1)	<u>AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWY</u> <u>QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT</u> <u>LTISLQPEDFATYYCQQFN SYPTFGGGTKVEIKR</u> <u>VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK</u> <u>VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT</u> <u>LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
111	10D2 (전장 경쇄 2)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY</u> <u>QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT</u> <u>LTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGKVEIKR</u> <u>TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u> <u>KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT</u> <u>TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
112	11A6 (전장 중쇄)	<u>EVQLVESGGNLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAM</u> <u>HWVRQAPGKGLEWVSGISWNNNDIGYADSVKGRF</u> <u>IISRDNAKNSLYLQMNSLRPEDTALYYCVKGY YVI</u> <u>LTGLDYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS</u> <u>GGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFP</u> <u>AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS</u> <u>NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF</u> <u>PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY</u> <u>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD</u> <u>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPO</u> <u>VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES</u> <u>NGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ</u> <u>QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
113	11A6 (전장 경쇄 1)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY</u> <u>QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT</u> <u>LTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGKVEIKR</u> <u>TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u> <u>KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT</u> <u>TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>

[1103]

114	24H2 (전장 중쇄)	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGM</u> <u>HWVRQAPGKGLEWVAVIWDGGENKYYADSVKG</u> <u>RFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARGGS</u> <u>SWYPDAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCS</u> <u>RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV</u> <u>HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVD</u> <u>HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCAPEFLGGPSVFL</u> <u>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNW</u> <u>YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ</u> <u>DWLNKGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP</u> <u>QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW</u> <u>ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR</u> <u>WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK</u>
115	24H2 (전장 경쇄 1)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY</u> <u>QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT</u> <u>LTISSLQPEDFATYYCQYNSYPLTFGGGTKVEIKR</u> <u>TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u> <u>KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL</u> <u>TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
116	5F8 (전장 중쇄)	<u>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMH</u> <u>WVRQAPGKGLVWVSRIISDGSSTGYADSVKGRFTI</u> <u>SRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREFSSGW</u> <u>YFDYWGGGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG</u> <u>GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA</u> <u>VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSN</u> <u>TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP</u> <u>PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVKFNWYV</u> <u>DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW</u> <u>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ</u> <u>GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
117	5F8 (전장 경쇄 1)	<u>AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWY</u> <u>QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFT</u> <u>LTISSLQPEDFATYYCQFSSYPRTFGQGTKVEIKRT</u> <u>VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK</u> <u>VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT</u> <u>LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>
118	5F8 (전장 경쇄 2)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWY</u> <u>QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTGFT</u> <u>LTISSLQPEDFATYYCQYNSYPRTFGQGTKVEIKR</u> <u>TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA</u> <u>KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL</u> <u>TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>

[1104]

119	6E11 (전장 중쇄)	EVQLVESGGALVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSGITWNSGGIGYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDRYY SSWLLFDNWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	6E11 (전장 경쇄 1)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQOKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFTFGPGTKVDIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
121	7A11 (전장 중쇄)	EVQLVESGGGLVQTGRSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSDISWNSDIIGYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIYGS GSSFFDYWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
122	7A11 (전장 경쇄 1)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQYISSWLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISLQPEDFATYYCQYHSYPPTFGQGRLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
123	헌지 C219S	ERKSCVECPPCAPPVAG
124	IgG2 CH1 (야생형)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV
125	IgG1 CH2 + A330S 및 P331S	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK

[1105]

126	인간 IgG1 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
127	인간 IgG1 불변 영역 (동종이형 변이체)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
128	IgG1 CH3 + E356 및 M358	GQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL PGK
129	IgG1 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
130	IgG2 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVKCCVECP PCAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSIVLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNK LPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPM LDDSGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
131	인간 IgG1 카파 경쇄 (CL)	RTV AAPSIFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEK
132	중쇄 C-말단	LSPGK

[1106]

133	CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f, AA 서열	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGM HWVRQAPGKGLEWVAVILYDGSNKYYPD SVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSS WYPDSFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV DH KPSNTKVDKTV ERKSCVECP PCAPPVAGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
134	CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f, NT 서열	cagggtgcagctgggtggagctctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtcc ctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtaactatggcatgcactg ggfccgccaggctccaggaaggggctggagtggtggcagttatatttatga tggaagtaataaatactactcagactccgtgaaggggcagttaccatctccaga gacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgagga cacggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctgggtaccctgattctttg atatctggggccaaggaacaatgggtaccgtctcttcagcgtcgaccaagggcc catcggctctccccctggcgccctgtccaggagcacctccgagagcacagcg gccctgggctgctgtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgtctgg aactcaggcgctctgaccagggcgtgcacaccttccagctgtcctacagctct caggactctactccctcagcagcgtgggtgaccgtgccctccagcaactcggca cccgagctacacctgcaacgtatgcacagcccgcaaacaccaaggtggac aagacagttgagcgcaaatcctgtgtcagtgcccaccgtgccagcacaccct gtggcaggaccgtcagctcttcttcccccaaaacccaaggacacctcatg atctcccgaccctcgtggtcacatcgctgggtggagctgagccacgaaga ccctgaggtcaagtcaactgtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa gacaagccggcgggagagcagtaaacagcacgtaccgtgtgtcagcgtc ctcaccgtcctgcaccagactggctgaatggcaaggagtaacaagtgaaggt ctccaacaaagccctcccaagcagcatcgagaaaacctctccaaagccaaag ggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgtcccccatcccgggaggagat gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaggtcttctatcccagcga catcgccgtggagtgaggagcaatggcgagccggagaacactacaagacc acgcctcccggtgctggactccgacggctcttctctctatagcaagctcaccgt ggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatcatg aggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtccccgggtaaa
135	CD73.4 VH (a.a.)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGM HWVRQAPGKGLEWVAVILYDGSNKYYPD SVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSS WYPDSFDIWGQGTMTVSS
136	야생형 IgG2 힌지	ERKCCVECP PCAPPVAG
137	야생형 IgG1 CH2	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
138	야생형 IgG1 CH3	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK

[1107]

139	11F11 VH - 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAACGTCTGGATTACCTTCAGTAACATATGGCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGCAGTTATATTGTATGATGGAAGT AATAAATACTATCCAGACTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGCA GCAGCTGGTACCCTGATTCTTTTGATATCTGGGG CCAAGGAACAATGGTCACCGTCTC TTCA
140	11F11 VK1 - 뉴클레오티드 서열	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTG CAGGGCCAGTCAGGGTGTAGCAGCTACTTAGCC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTG GCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGCCTG GGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGA GCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCAGCAG CGTAGCAACTGGCATCTCACTTTCGGCGG AGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
141	11F11 VK2 - 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCTG GGACAGATTCTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGG AGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
142	4C3 VH - 뉴클레오티드 서열	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCAT GCACTGGGTCCGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAAGAGTGG TAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCG ATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCC CTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAG GACACGGCCTTGTATTACTGTGTAAAAGGGTATT ACGTTATTTTGACTGGCCTTGACTACTGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC A
143	4C3 VK1 - 뉴클레오티드 서열	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTG GCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTG GGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAAGATTTTGAGTGTATTACTGTCAGCAG TATGGTAGCTACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAA

[1108]

144	4C3 VK2 - 뉴클레오타이드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCTTCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCTCCAACGTTTCGGCCA GGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
145	4C3 VK3 - 뉴클레오타이드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCTTCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCTCCAACGTTTCGGCCA AGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
146	4D4 VH - 뉴클레오타이드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTATGGCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGAAAG TAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG ATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGGGTATA ACAGCAGGTGGTACCCTGATGCTTTTGATATCTG GGGCCAAGGGACAATGGTCACCGT CTCTTCA
147	4D4 VK1 - 뉴클레오타이드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAA
148	10D2 VH1 - 뉴클레오타이드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTATGGCCT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGCAGTTATACGGTATGATGGAAG TAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG ATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAGCAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGGGGGGG AGCAGCTGGTACCCGGACGGTTTGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCA

[1109]

149	10D2 VK1 - 뉴클레오티드 서열	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAG CTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTACGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAG TTTAATAGTTACCCCACTTTCGGCGGAGGGACCA AGGTGGAGATCAAAA
150	10D2 VK2 - 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTACGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAAA
151	11A6 VH - 뉴클레오티드 서열	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAAACTTG GTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCAT GCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAATAAT GACATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGA TTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGACCTGAGG ACACGGCCTTGTATTATTGTGTAAAAAGGTTATTA CGTTATTTGACTGGTCTTGACTACTGGGGCCAG GGAACCCCGGTCACCGTCTCCTC A
152	11A6 VK1 - 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTACGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAAA
153	24H2 VH - 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTATGGCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAGG TAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG ATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAA GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGC AGCAGCTGGTACCCTGATGCTTTTGATATCTGGG GCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTC TTCA

[1110]

154	24H2 VK1 - 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAAA
155	5F8 VH - 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTA GTTTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACTGGAT GCACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCT GGTGTGGGTCTCACGTATTATTAGTGATGGGAGT AGCACAGGTTACGCGGATTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGTTTA GCAGTGGCTGGTACTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCAACGTCTCTCTCA
156	5F8 VK1 - 뉴클레오티드 서열	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCTCCTAAG CTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAG TTTAGTAGTTACCCTCGGACGTTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAAA
157	5F8 VK2 - 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGGTTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCTCGGACGTTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAAA
158	6E11 VH - 뉴클레오티드 서열	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTG GTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCAT GCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTACTTGGAATAGTGGT GGCATAGGCTACGCGGACTCTGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAATCCC TGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGG ACACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAGATAGGTA TTACAGCAGTTGGCTCCTCTTGACAACTGGGGC CAGGGAATTCTGGTCAACGTCTC CTCA

[1111]

159	6E11 VK1 - 뉴클레오티드 서열	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCC ACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCATTATGGTAGCTCATTCACTTTCGGCCCTGGG ACCAAAGTGGATATCAAA
160	7A11 VH - 뉴클레오티드 서열	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGACTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCAT GCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGATATTAGTTGGAATAGTGAT ATTATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGAT TCACCATCTCTAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCT GTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGA CACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAGATATTTAT GGTTCGGGGAGTTCTTTTTTGGACTACTGGGGCC AGGGAATCCTGGTACCGTCTC CTCA
161	7A11 VK1 - 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGTATATTAGCAGCTGGTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATCATAGTTACCCTCCCACCTTCGGCCA AGGGACACGACTGGAGATTAAG
162	IgG1-IgG2-IgG1f2 (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK <u>VERKCCVEC</u> <u>PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
163	IgG1-IgG2CS-IgG1f2 (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK <u>VERKSCVEC</u> <u>PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK

[1112]

164	IgG2-IgG1f2 (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKT <u>VERKCCVEC</u> <u>PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
165	IgG2CS-IgG1f2 (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKT <u>VERKSCVEC</u> <u>PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
166	IgG1-IgG2-IgG1.1f (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK <u>VERKCCVEC</u> <u>PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
167	IgG1-IgG2CS-IgG1.1f (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK <u>VERKSCVEC</u> <u>PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
168	IgG2-IgG1.1f (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKT <u>VERKCCVEC</u> <u>PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK

[1113]

169	IgG2CS-IgG1.1f (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
170	CD73.3 VH (a.a)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSGISWKSIGYADSVKGRF TISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTVLYYCVKGYVVI LTGLDYWGQGTMTVTVSS
171	CD73.5 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCASSGFTFSNYGMH WVRQAPGKGLEWVAVILYDGSNKYYPDsvKGRFT ISRDNskNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSSW YPDSFDIWGQGTMTVTVSS
172	CD73.6 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMH HWVRQAPGKGLEWVAVILYDSSNKYYPDsvKGRF TISRDNskNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSS WYPDSFDIWGQGTMTVTVSS
173	CD73.7 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCASSGFTFSNYGMH WVRQAPGKGLEWVAVILYDSSNKYYPDsvKGRFT ISRDNskNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSSW YPDSFDIWGQGTMTVTVSS
174	CD73.8 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMH HWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDSSNKYYPDsvKGR FTISRDNskNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSS WYPDSFDIWGQGTMTVTVSS
175	CD73.9 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCASSGFTFSNYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIWIYDSSNKYYPDsvKGRF TISRDNskNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSS WYPDSFDIWGQGTMTVTVSS
176	CD73.10 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMH HWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDESNKYYPDsvKGR FTISRDNskNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSS WYPDSFDIWGQGTMTVTVSS
177	CD73.11 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMH HWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDESNKYYADSVKGR FTISRDNskNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYNS RWYPDADFIDWQGTMTVTVSS
178	IgG2/IgG1 하이브리드 힌지	ERKCCVECPPCPAPELLGG
179	IgG2 C219S/IgG1 하이브리드 힌지	ERKSCVECPPCPAPELLGG

[1114]

180	IgG1-IgG2-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERKCCVEEC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNH YTQKSLSLSPGK
181	IgG1-IgG2CS-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERKSCVEEC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNH YTQKSLSLSPGK
182	IgG2-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ~~VERKCCVEEC~~ PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNH YTQKSLSLSPGK
183	IgG2CS-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ~~VERKSCVEEC~~ PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNH YTQKSLSLSPGK
184	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG1.1f	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSGISWKSIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGYVILTGLDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAEGA PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG

[1115]

185	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG ISWKSIGSY ADSVKGRFTI SRDANKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGY YVILTGLDYW GQGTLLTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KSCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNQGPENNY KTPPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG
186	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG ISWKSIGSY ADSVKGRFTI SRDANKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGY YVILTGLDYW GQGTLLTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KSCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNQGPENNY KTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG
187	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHPK SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
188	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPKPS

[1116]

		SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
189	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f (C-말단 리신의 결여를 제외하고 SEQ ID NO: 133과 동일함)	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLD DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
190	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRV PKSCDKTHTC PPCAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
191	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
192	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED

[1117]

		TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPKHP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
193	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHP SNTKVDKRVK PKSCDKTHTC PPCAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP VLDS DGSFFLYSKL TVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
194	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPKHP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
195	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPKHP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG

[1118]

		NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
196	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHC PPCAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP VLDSGGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSPG
197	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
198	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
199	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHC PPCAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV

[1119]

		SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGDSFLL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
200	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGSRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
201	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGSRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
202	mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGSRSLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGDSFLL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
203	mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGSRSLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV

[1120]

		KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPK SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
204	mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPK SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
205	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDES NKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHPK SNTKVDKRV PKSCDKTHTC PPCAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP VLDS DGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
206	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDES NKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGMVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPK SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG

[1121]

207	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDESNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG
208	mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDESNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARGY NSRWYPDAFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV TVPSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPEAE GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYCKVSN KALPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTT PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
209	mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDESNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARGY NSRWYPDAFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SSTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV TVPSSNFGT QTYTCNVDPHK PSNTKVDKTV ERKSCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISKT KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG
210	mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDESNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARGY NSRWYPDAFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SSTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV TVPSSNFGT QTYTCNVDPHK PSNTKVDKTV ERKSCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP

[1122]

		SSIEKTISKA KGQPREPVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG
211	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG1.1f	gaaagtgcagctgggtggagcttgggggagggcttggtacagcctggcaggtccct gagactctcctgtgcagcctctggatcacctttgatgattatgccatgcactgggt ccggcaagctccagggaaggcctggagtggtgtcaggtattagtggaga gtgtagcataggctatgcggaactctgtgaaggccgattcaccatctccagag acaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggaca cggccttgattactgtgccaagggtattactgtattttgactggccttgactactg gggccagggaacctgggtcaccgtctcctcagcgtcgaccaagggccctccg tgttctcttgccccctccagcaagtcacctctggcggaaagccgtctggg ctgcctggtaaggactacttccccgagcctgtgacctgtcctggactctggc gccctgacatctggcgtgcacaccttccctgtgtgtcgtcagctagcggcctgt actcctgtctcctcgtcgtgacagtgcctccagctctctgggcaccagacct catctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaagggtgacaagcgggtg gaaccaagctctgcgacaagaccatacctgccccctgccccgtcctgaa gctgaagcggccccctagcgtgttctgttccctccaaagcccaagacacctg atgatctcccggacctgaagtgtacgtgcgtgggtggtggtggtgtgtccacgag gaccagaagtgaaagtcaattgtgacgtggacggtggaagtgcacaacgc caagaccaagcctagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgtccg tgtgacctgtgtcaccagggtgtggtgaacggcaagagtacaagtgaag gtgtccaacaaggccctgctagctccatcgaagacacctccaaggctaaag ggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcctccatcccgggaagaga tgaccaagaaccaggtgtcctgtactgtccctgtgaagggtcttaccctccga tatcggcgtggaatgggagtgcaacggccagcctgagaacaactacaagacca ccccctccgtgtgtgactccgacgggtcatttctcctgtacagcaagctgacagt ggataagctccgggtggcagcagggaacgtgttctcctgtcctgtgatgcacga ggctctgcacaaccactacacagaagtcctgtctgtccccctggc
212	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S	gaaagtgcagctgggtggagcttgggggagggcttggtacagcctggcaggtccct gagactctcctgtgcagcctctggatcacctttgatgattatgccatgcactgggt ccggcaagctccagggaaggcctggagtggtgtcaggtattagtggaga gtgtagcataggctatgcggaactctgtgaaggccgattcaccatctccagag acaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagctgaggaca cggccttgattactgtgccaagggtattactgtattttgactggccttgactactg gggccagggaacctgggtcaccgtctcctcagcgtcgaccaagggccctctg tgttctcttgccccctgtctccgggtccacctctgagctaccgtgtcctgggct gcctgggtcaaggactacttccccgagcctgtgacctgtcctggaactctggcg ctctgacctccggcgtgcacaccttccagccgtgtgagtcctccggcctgt ctctgtcctccgtcgtgacctgtccctcctccaacttcggcaccagacctaca cctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagacctgtgaa cggaaagtctgcgtggaatgccctccttgccctgcacctcctgtggctggccct ccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatctcccggaacc ccgaagtgtacctgcgtgggtgggtggtgtgtccacgaggaaccccgaggtgca ttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccag agaggacaagtcaactccaccttccgggtgggtgtccgtgtgtgacctgtgtgca ccaggactgtgtgaacggcaagagtacaagtgcagggtgtccaacaagggc ctgtcctgccccatcgaaggaaccttccaagacaaggccagccccgcg agcctcaggtgtacacactgcctccagccgggaagagatgaccaagaacca ggtgtccctgacctgtgtgtcaagggtcttaccctccgatatcggcgtggaat gggagtgcaacggccagcccagacaactacaagaccacccccccatgct ggactccgacggtcatttctcctgtactccaagctgacagtggacaagctccgg tggcagcagggaacgtgttctcctgtctgtgatgcacaggccctgcacaac cactacaccagaagtccctgtccctgagccccggcaa

[1123]

213	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	gaagtgcagctggtggagctctggggaggcttggtacagcctggcaggctccct gagactctctctgtgcagcctctggattaccttggatgattgcatgactgggt ccggcaagctccagggaaggcctggagtggtctcagggtattggtggaaga gtggtagcataggctatgcggactctgtgaaggccgattcaccatctccagag acaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagctgagagctgaggaca cggccttgtattactgtgccaagggtattacgttatttggactggccttgactactg gggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcgtcgaccaaggggccatcg gtctcccccctggcgcctgtctccaggagcactccgagagcacagcgccct gggctgcctggicaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctggaactc aggcgtctgaccagcgcggtgcacacctccagctgtcctacagctcctcagg acttactccctcagcagcggtgtgaccgtgccctccagcaacttggcaccca gacctacacctgcaacgtatgacacaagcccagcaacaccaagggtggacaag acagttgagcgcaaatcctgtgtcagtggtccaccgtgcccagcaccacctgtg gcaggaccgtcagcttctcttcccccaaaacccaaggaacacctcatgatct cccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggagctgagccacgaagaccct gagggtcaagtcaactgttacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagac aaagccgcgggagagcagtaacagcacgtaccgtgtgtcagcgctctc accgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtccaaggtctc caacaagccctcccaagcagcagcagaaaaccatctccaagccaagggg cagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccggaggagatga ccaagaaccagggtcagcctgacctgctggtcaaaagcttctatccagcgaca tcgccgtggagtgaggagcaatggcgagccggagaacaactacaagaccac gcctcccgtgtgactccgacggctcttcttctctatagaagctcaccgtgg acaagagcaggtggcagcagggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatgag gctctgcacaaccactacacgcagaagagccctcctctccccgggtaaa
214	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f	caggtgcagctggtggagctctggggaggcgtggtccagcctgggaggtccc tgagactctctgtgcagcctctggattcaccttcagtaactatggcatgactgg gtccgccaggctccaggcaaggcgctggagtggtggcagttatattgatgat ggaagtaataataactatccagactccgtgaaggggccgattcaccatctccagag acaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggac acggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctggtaccctgattctttga tatctggggccaaggacaatgtcaccgtctcttcagcgtcgaccaaggggccc ctccgtgtttctctgtggccccctccagcaagctccacctctggcggaacagccgt ctgggctgcctggtaaggactacttccccgagcctgtgacctgtctctggaact ctggcgccctgacatctggcgtgcacaccttccctgctgtgctgacgtctagcgg cctgtactccctgtctccgtcgtgacagtgccctccagctctctgggcaccag acctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagcg ggtggaaccaagtcctgcgacaagaccatactgccccctcctgcccgtctcc tgaagctgaaggcgccctagcgtgttctgttccctccaagcccaaggacac cctgatgatctcccggacccctgaagtgaactgcgtggtggatgtgtcccac gaggaccagaaagtgaagtcaattgtgtacgtggacggcgtggaaagtgcacaa cgccaagaccaagccctagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgt ccgtgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaaaagtacaagtgc aagggtgtccaacaaggccctgcttagctccatcgaaaaagaccatctccaaggct aaggggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcttccatcccgggaag agatgaccaagaaccaaggtgtccctgacttgcctcgtgaagggtcttaccctc cgatatcgccgtggaatgggagtcacaacggccagcctgagaacaactacaaga ccaccctcccgtgtgtgactccgacggctcattcttctgtacagcaagctgac agtgataaagtcccgtggcagcagggaacgtgttctcctgctccgtgatgca cgaggctctgcacaaccactacacagaagtcctgtctctgtccccggc
215	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S	caggtgcagctggtggagctctggggaggcgtggtccagcctgggaggtccc tgagactctctgtgcagcctctggattcaccttcagtaactatggcatgactgg gtccgccaggctccaggcaaggcgctggagtggtggcagttatattgatgat ggaagtaataataactatccagactccgtgaaggggccgattcaccatctccagag

[1124]

		acaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggac acggctgtgtattactgtgcgagaggggagcagctggtaccctgattctttga tatctggggccaaggaacaatggtcaccgtctcttcagctcgaccaaggggccc ctctgtgtttctctggtcccttgtctccggtccacctctgagctaccgctgctctg ggctgcctggtcaaggactacttccccgagcctgtgaccgtgtcctggaactctg gcgctctgacctccggcgtgcacaccttccagccgtgctgcagctctccggcct gtactctctgtcctccgtcgtgaccgtgccctctccaacttcggcaccagacct acacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaccgtg gaacgggaagtctgctggaatgccctcttgcctgcacctctgtggctggc cctccgtgttctgttcccccaaggccaaggacacctgatgatctccggga ccccgaagtgtacctgctgggtgtggtgtgtctccacgagaccccgagggtg cagttcaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcc cagagaggaacagttcaactccacctccgggtggtgtccgtgctgaccgtgtg gcaccagactggtgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtcacaacag ggcctgcctgccccatcgaaagaccatctccaagacaagggccaagcccc gcgagcctcaggtgtacacactgcctccagccgggaagagatgaccaagaa ccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggtcttaccctccgatacgcctgtg gaatgggagtccaacgccaagccccgagaacaactacaagaccaccccccca tgctggactccgacggctattcttctgtactccaagctgacagtgacaagttc cgggtggcagcagggcaacgtgttctctgctctgtgatgcacgagccctgcac aaccactacaccaagaatcctgtccctgagccccggcaaa
216	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	caggtgcagctggtggagtctggggaggcgtggtccagcctgggaggtccc tgagacttctctgtgcagcctctggattcaccttcagtaactatggcatgcactgg gtccgccaggctccaggcaagggtggtggtggcagttatattgtatgat ggaagtaataatactatccagactccgtgaagggccgattcaccatctccagag acaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggac acggctgtgtattactgtgcgagaggggagcagctggtaccctgattctttga tatctggggccaaggaacaatggtcaccgtctcttcagctcgaccaaggggccc atcggtcttccccctggcggcctgtcaccaggagcacctccgagagcacagcgg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacgtgtctgtgga actcaggcgtctgtaccagcggcgtgcacaccttccagctgtcctacagtcctc aggactctactccctcagcagcgtgtgaccgtgccctccaagcaacttcggc ccagacctacacctgcaacgtatgacacaaagccagcaacaccaaggtggaca agacagttgagcgcaaatcctgtgtcagtggtccaccgtgccagcaccacctg tggcaggaccgtcagcttctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgat ctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc ctgaggtcaagttaactgtacgtggacggcgtggaaggtgcataatgccaaaga caagcccggggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcct caccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtct ccaacaagccctcccaagcagcatcgagaaaaccttccaagaccaagg gcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatg accaagaaccagggtcagcctgacctgcctggtcaaaaggcttctatccagcgac atcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacca cgctctccgtgtggtactccgacggctcttctctctatagcaagctcaccgtg gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtccgtgatgatga ggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtccccgggtaaa
217	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG1.1f	caggtgcagctggtggagtctggggaggcgtggtccagcctgggaggtccc tgagacttctctgtcaagctctggattcaccttcagtaactatggcatgcactgg gtccgccaggctccaggcaagggtggtggtggcagttatattgtatgat ggaagtaataatactatccagactccgtgaagggccgattcaccatctccagag acaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggac acggctgtgtattactgtgcgagaggggagcagctggtaccctgattctttga tatctggggccaaggaacaatggtcaccgtctcttcagctcgaccaaggggccc ctccgtgttctctgtggcccttccagcaagttccacctctggcggaaacagccgt

[1125]

		ctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgagcctgtgaccgtgtcctggaact ctggcgccctgacatctggcgtgcacaccttccctgtgtgctgcagtctagcgg cctgtactccctgtcctccgtcgtgacagtgcctccagctctctgggcacccag acctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtgacaagcg ggtggaaccaagtctctgcgacaagaccatacctgccctccctgccctgtcct tgaagctgaaaggcgccctagcgtgttctgttccctccaaagcccaaggacac cctgatgatctccggacccctgaagtacctgcgtggtggtggtgttcccac gaggaccagaaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaa cgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgt ccgtgtgctgaccgtgtgcaccaggattggtgaacggcaagagtaacaagtgc aagggtgtccaacaaaggccctgcctagctccatcgaagagacctccaaggct aagggccagccccgcgagccccagggtgtacacactgcctccatcccgggaag agatgaccaagaaccagggtgtccctgacttgcctcgtgaagggtcttaccctc cgatatcggcgtggaatgggagtccaacggccagcctgagaacaactacaaga ccacctctccgtgtggaactccgacggctcattctcctgtacagcaagctgac agtggataagtcgggtggcagcagggaacgtgttctcctgtcctgtgatga cgaggctgtgcacaaccactacacagaagtcctgtctgtccccggc
218	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S	cagggtgcagctggtggagtctgggggagcgtggtccagcctgggaggtccc tgagactctcctgtgcaagctctggattcaccttcagtaactatggcatgactgg gtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatattgtatgat ggaagtaataatactatccagactccgtgaaggggccgattcacatctccagag acaattccaagaacacgtgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggac acggctgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtacctgattctttga tatctggggccaaggaaatggtcaccgtctcttcagcgtcgaccaaggggccc ctctgtgttctctggcccttgcctccgggtccacctctgagctaccgtgtctg ggctgcctgtgcaaggactacttccccgagcctgtgacctgtgtcctggaactctg gcgctctgacctccggcgtgcacacctttccagccgtgtgtgacgtcctccggcct gtactctctgtcctccgtcgtgacctgtccctctccaacttcggcaccagacct acacctgtaacgtggaccacaagccctccaacccaagggtggacaagaccgtg gaacgggaagtcctgtcgtggaatgccctccttgcctcgcacctcctgtgctggc ccttccgtgttctgttcccccaaggccaaggacacctgatgatctccggga ccccgaagtgaacctgcgtggtggtggtggtgtgtccacgaggaccccgagggtg cagttcaattgggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcc cagagagggaacagtcaactccaccttccgggtggtgtcctgtgtgacctggtg gcaccaggactggtgtaacggcaagagtaacaagtgcagggtgtccaacaag ggcctgcctgcccccatcgaagaaaccttccaagacaaggggcagcccc gcgagcctcagggtgtacacactgcctccagccgggaagagatgaccaagaa ccagggtgtccctgacctgtctgtgcaagggtcttaccctccgatacgcctgtg gaatgggagttcaacgcccagcccagagaacaactacaagaccaccccccca tgcgtgactccgacgctcattctcctgtactccaagctgacagtggacaagtc cgggtggcagcagggaacgtgttctcctgtctgtgatgcacgaggccctgcac aacactacaccagaagtccctgtcctgtgagccccggcaaa
219	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	cagggtgcagctggtggagtctgggggagcgtggtccagcctgggaggtccc tgagactctcctgtgcaagctctggattcaccttcagtaactatggcatgactgg gtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatattgtatgat ggaagtaataatactatccagactccgtgaaggggccgattcacatctccagag acaattccaagaacacgtgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggac acggctgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtacctgattctttga tatctggggccaaggaaatggtcaccgtctcttcagcgtcgaccaaggggccc atcggtcttccccctggcggcctgtccaggagcacctccgagagcacagcg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacggtgtcgtgga actcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtcctacagtcctc aggactctactccctcagcagcgtgtgacctgtccctccagcaacttggcac ccagacctacacctgcaacgtatgcacaagcccagcaacaccaaggtggaca

[1126]

		agacagttagcgcaaatcctgtgtcagtgcccaccgtgccagcaccacctg tggcaggaccgtcagcttctcttccccaaaacccaaggacacctcatgat ctcccgaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagacc ctgagggtcaagttaactgtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa caaaagccgaggagagcagacacagcacgtaccgtgtgtcagcgtcct caccgtcctgaccagagctggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggctc ccaacaaagccctcccaagcagcatcgagaaaacctctcaaaagccaaagg gcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatccgggaggagatg accaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaaggcttctatccagcgac atcgccgtggagtgaggagagcaatggcgagccggagaaacactacaagacca cgctcccggtgtggactccgacggctccttctctctatagcaagctcaccgtg gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtccgtgatcatga ggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtccccgggtaaa
220	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG1.1f	ggcatgcactgggtccgccaggtccaggcaagggtggagtggtggcag ttatattgtatgattccagtaataaataactatccagactccgtgaaggccgattca ccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggctgttattactgtgcgagaggggcagcagctgtgtac cctgattctttgatactgtggccaagggaacatggtcaccgtctcttcagcgtc accaaggccctccgtgttctctgtggcccttcagcaagtccacctctggcg gaacagccgtctgggtgcctgtgtcaaggactacttccccgagcctgtgaccg tgtctggaactctggcgccctgacatctggcgtgcacaccttccctgtgtctg cagttcagcggcctgtactcctgtctccgtcgtgacagtgcctccagcctct ggcgacccagacacacatctgcaactggaaccacaagccctccaacaccaagg tggacaagcggggtggaacccaagtcctgcgacaagaccatacctgccctccc tggcctgtctctgaagctgaaggcgccccctagcgtgttctgttccctccaaagc ccaaggacacctgatgatctccggacccctgaagtgtacgtgcgtgggtgg atgtgtccacgagggaccagaagtgaagtcaattgtgtacgtgtgacggcgtg aagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaactccacctac cggtgtgtgtcctgtgtgacctgtgtgcacaggatggctgaacggcaaga gtacaagtgcaggtgtccaacaaggccctgcctagctccatcgaaaagaccat ctccaaggctaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcctccat ccggggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacttgcctgtgaagggc ttctacccctccgataatcgccgtggaatggaggtccaacggcagcctgagaa aactacaagaccacccctcccgtgtgtgactccgacgctcattctcctgtaca gcaagctgacagtggataagtcgggtggcagcaggggaacgtgttctcctgt ccgtgatgcagaggtctgcacaaccactacacagaagtccctgtctctgtc ccctggc
221	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S	cagggtgcagctgggtggagctgtggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccct gagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggctccaggcaagggtggagtggtggcagttatattgtatgattc cagtaataaataactatccagactccgtgaagggccgattcaccatctccagac aattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacac ggctgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctgggtaccctgattctttgata tctgggccaagggaacatggtcaccgtctcttcagcgtgcaccaaggccct ctgtgttctctgtggccctgtctccgggtccacctctgagctaccgtgtctgtg gctgcctgggtcaaggactacttccccgagcctgtgaccgtgtcttgaactctg cgctctgacctccggcgtgcacacctttccagccgtgtgtcagtcctccggcctg tactctgtctccgtgtgacctgtccctcctccaacttcgacccagaccta cacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaagggtgacaagaccgtgg aacggagtcctgtgtggaatgccctccttggcctgcacctcctgtggctggccc ttccgtgttctgttcccccaaggccaaaggacacctgatgatctccggacc ccggaagtgtacgtgtgtgtggatgtgtccacgaggaccccaggtgtgca gttcaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccca gagaggaaaggttaactccacctccgggtgtgtgtcctgtgtgaccgtgtgtc accagagctggctgaacggcaagagtagaagtgaagggtgtccaacaagg cctgcctgcccccatcgaagaacctctccaagacaaggggccagccccgc

[1127]

		gagcctcagggtgtacacactgcctcccagccgggaagagatgaccaagaacc aggtgtccctgacctgtctgtcaagggtcttaccctccgatatcgccgtgga atgggagtcacacggccagcccagagaacaactacaagaccaccccccatg ctggactccgacggctcattctctgtactccaagctgacagtgacaagctccc gggtggcagcagggcaacgtgttctctgtctgtgatgcacgagccctgcaca accactacaccagaagctccctgtccctgagccccggcaaa
222	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	cagggtgcagctgggtgagctctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccct gagactctctgtgcagcctctggatcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggtccagcgaagggtggtgagtggtggcagttatattgtatgattc cagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagac aattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacac ggctgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtaccctgattctttgata tctggggccaagggaacaatggtcaccgtctctcagcgtcgaccaaggcccat cggctctccccctggcggcctgtccagcagcaccctccgagcagcagcgcc ctgggctgcctggtaaggactacttccccgaaccgggtgacggtgtctgtggaac tcaggcgtctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtctacagctcctca ggactctactccctcagcagcgtgggtgaccgtgcccctccagcaacttccgcacc cagacctacacctgcaacgtatgacacaagcccagcaacaccaaagggtggacaa gacaggtgagcgcgaatcctgtgtcagtgccaccgtgcccagcaccacctgt ggcaggaccgtcagttctcttcccccaaaaccaaaggacacctcatgac tcccggacccctgaggtcacatgcgtgggtggtgagctgagccacgaagacc tgaggtcaagttcaactggtagcggcgtggaggtgcataatgccaagac aaagccgcgggagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc accgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggctc caacaaagccctccaagcagcagcagcaaaacacatccaagccaaagg cagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggagggatga ccaagaaccagggtcagcctgacctgcctggtaaggcttctatccagcgaca tcgccgtggagtgggagagcaatggcagccggagaacaactacaagaccac gcctcccgtgtggactccgacggctccttctctctatagcaagctcaccgtgg acaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag gctctgcacaaccactacacgagaagagcctctccctgtccccgggtaaa
223	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG1.1f	cagggtgcagctgggtgagctctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccct gagactctctgtgcaagctctggatcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggtccagcgaagggtggtgagtggtggcagttatattgtatgattc cagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagac aattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacac ggctgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtaccctgattctttgata tctggggccaagggaacaatggtcaccgtctctcagcgtcgaccaaggcccat ccgtgttctctgtgccccctccagcaagtcaccctgtgcccgaacagccgctct gggctgcctggtaaggactacttccccgagcctgtgaccgtgtctgtggaactct ggcggcctgacatctggcgtgcacaccttccctgtgtgtgctgagcttagcggc ctgtactccctgtctccgtgtgacagtgccctcagctctctgggacccaga cctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaagggtggacaaggcg gtggaacccaagtcctcgacaagaccatactgcccctccctgcccgtgctct gaagctgaaggcggccctagcgtgttctgttccctccaaaggccaaaggacacc ctgatgactccccggacccctgaagtgactgtcgtggtggatgtgtccacg aggacccagaagtgaagttaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaac gccaagaccaagcctagagaggaacagtacaactccacctaccgggtgtgtgc ctgtgtgaccgtgtgcaccaggattggctgaacggcaaaagagtacaagtga agggttccaacaaggccctgcctagctccatcgaagagaccatccaaggcta aggccagccccgcgagccccagggtgtacacactgcctccatcccgggaaga gatgaccaagaaccagggtgtccctgactgtccctgtgaagggttctacccctcc gatacggcgtggaatgggagtcacagccagcctgagaacaactacaagac caccctcccgtgtggactccgacggctcattctctgtacagcaagctgaca

[1128]

		gtggataagfccgggtggcagcaggggaacgtgttctcctgctccgtgatgcac gaggctctgcacaaccctacacacagaagtcctgtctctgtccctggc
224	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S	cagggtgcagctggaggagctctgggggaggcgtggccagcctgggaggtccct gagactctcctgtgcaagctctggattcaccctcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggtccaggcaagggtgagtggtggcagttatattgtatgattc cagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagac aatccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacac ggctgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtagcctgattctttgata tctggggccaaggacaatggtcaccgtctcttcagcgtcgaccaaggggccct ctgttttctctggcccttgctcccgggtccacctctgagctaccgtgctctgg gctgcctgggtcaaggactacttccccgagcctgtgaccgtgtcctggactctgg cgctctgacctccggcgtgcacacctttccagccgtgctgcagtcctccggcctg tactctctgtcctccgtcgtgaccgtgcccctcctccaacttcggcaccagaccta cacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaagggtggacaagaccgtgg aacggaaagtcctgcgtgggaatgccctccttgccctgcacctcctgtggctggccc ttccgtgttctgttcccccaaggccaagacacctgatgatctccggacc cccgaagtacgtgcgtgggtggatgtgtccacgaggaccccagagtgca gttaattgtactgtggagcgtgggaagtgcacaacgccaaagaccaagcca gagaggaaacagttcaactccaccttccgggtgtgtcctgtgctgaccgtggtgc accaggactgggtgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgtccaacaaggg cctgcctgccccatcgaagaaacacatctccaagacaaggccagccccgc gagcctcaggtgtacacactgcctccagccgggaagagatgaccaagaacc agggtgtcctgacctgtctgtcaagggtcttaccctccgatactgccgtgac atgggagtcacaacggccagcccgaacaactacaagaccaccccccatg ctggactccgacgctcatttctgtactccaagctgacagtgacaagctccc gggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctctgtgatgcacgagccctgcaca accactacaccagaaagtcctgtccctgagccccggcaaa
225	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	cagggtgcagctggaggagctctgggggaggcgtggccagcctgggaggtccct gagactctcctgtgcaagctctggattcaccctcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggtccaggcaagggtgagtggtggcagttatattgtatgattc cagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagac aatccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacac ggctgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtagcctgattctttgata tctggggccaaggacaatggtcaccgtctcttcagcgtcgaccaaggggccat cggtcttccccctggcggcctgctccagagcacctccgagagcacagcgcc ctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacggtgtcgtggaac tcaggcgtctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtcctacagtctca ggactctactcctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcaacttcggcacc cagacctacacctgcaacgtatgacacaagcccagcaacaccaaggtggacaa gacagttgagcgcaaatcctgtgtcagtgcccaccgtgcccagcaccacctgt ggcaggaccgtcagttcttcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatc tcccggacccctgaggctacatgcgtgggtgggtggacgtgagccacgaagacc tgaggtcaagttcaactgggtacgtggagggcgtggaggtgcataatgccaaagac aaagccgcgggagagcagtagacaacagcagctaccgtgtgtcagcgtctc accgtcctgcaccagactggctgaatggcaaggagtagaagtgcaaggtctc caacaaagccctccaagcagcatcgagaaaaccatctcaaaagccaagg cagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatga ccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgtgtcaaggcttctatccagcgaca tcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccac gcctcccgtgtggactccgacgctcttcttctctatagcaagctcaccgtgg acaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagag gctctgcacaaccctacacgcagaagacctctcctgtccccgggtaaa

[1129]

226	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG1.1f	cagggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccct gagactctcctgtgcagcctctggatcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatggtatgatt ccagtaataaatactatccagactccgtgaaggccgattaccatctccagaga caattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggaca cggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctgtaccctgattctttgat atctggggccaaggaacaatggtcaccgtctcttcagcgtcgaccaaggggccc ctccgtgttctctgtggcccttccagcaagtcaccctctgcccgaacagccgct ctggcgctccctggtaagactacttccccgagcctgtgaccgtgtcctggaaact ctggcgccctgacatctgctgtgcacaccttccctgctgtgctgcagctagcgg cctgtactccctgtctccgtcgtgacagtgccctccagctctctgggacccag acctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagcg ggtggaaccaagtcctgcgacaaagaccatacctgccctccctgccctgtctc tgaagctgaaggcgcccttagcgtgttctgttccctccaaagcccaaggacac cctgatgatctccggaccctgaagtgaacctgcgtggtggatgtgtccac gaggaccagaagtgaaagtcaattgtacgtggacggcgtggaaagtgcacaa cgccaagaccaagcctagagaggaaagtaacatccactaccgggtgggtgt ccgtgtgaccgtgctgaccaggattggctgaacggcaagatgacaagtgc aagggtgtccaacaaggccctgcttagctccatgaaaaaccatctccaaggct aaggggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcctccatcccgggaag agatgaccaagaaccagggtgtccctgacttgcctcgtgaagggttctaccctc cgatctccgtggatggaggtccaacggccagcctgagaacaactacaaga ccacccctccgtgctgactccgacggctcattctctgtacagcaagctgac agtggataagtcccgtggcagcagggggaacgtgttctctgctcctgtgatgca cgaggctctgcacaaccactacacagaagtcctgtctctgtccctggc
227	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S	cagggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccct gagactctcctgtgcagcctctggatcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatggtatgatt ccagtaataaatactatccagactccgtgaaggccgattaccatctccagaga caattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggaca cggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctgtaccctgattctttgat atctggggccaaggaacaatggtcaccgtctcttcagcgtcgaccaaggggccc ctctgtgttctctgtggcccttgcctccgtccacctctgagctaccgctgctctg ggctgcctgtgtaagactacttccccgagcctgtgaccgtgtcctggaaactctg gcgctctgacctccgctgtgcacaccttccagccgtgctgcagctcctccggcct gtactctctgtcctccgtcgtgaccgtgcccctctccaacttcggcaccagacct acacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaccgtg gaacgggaagtctgtggaatgcccctcttgcctgacacctctgtggctggc ccttccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatctccggga ccccgaagtgtacctgcgtgggtgtggatgtgtccacgagaccccgagggtg cagttcaattgtacgtggacggcgtggaaagtgcacaacgccaagaccaagcc cagagaggaaacagttcaactccacttccgggtgggtgtccgtgctgaccgtgtg gcaccaggactggctgaacggcaagagtaacaagtgcagggtgtccaacaag ggcctgcctgcccccatgaaaagaccatctccaagacaagggccagcccc gcgagcctcaggtgtacacactgcctccagccgggaagagatgaccaagaa ccaggtgtccctgacctgtctgtcaagggttctaccctccgatatcgccgtg gaatgggagttcaacgccaagcccagaaacaactacaagaccaccccccca tctgtgactccgacggctcattctctgtactccaagctgacagtggaaggtcc cggtggcagcagggaacgtgttctctgctctgtgatgcagagggcctgac aaccactacccagaagtccctgtccctgagccccggcaaa
228	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	cagggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccct gagactctcctgtgcagcctctggatcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatggtatgatt ccagtaataaatactatccagactccgtgaaggccgattaccatctccagaga caattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggaca

[1130]

		cggtctgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtaccctgattcttttgat atctggggccaaggaacaatggcaccgtctcttcagcgtcgaacaggggccc atcggtcttccccctggcgcctgtctcaggagcacctccgagagcacagcgg ccctgggctgcttggtaaggactacttccccgaaccggtagcgtgtcgtgtga actcaggcgtctgtaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtcttacgtcctc aggactctactccctcagcagcgtgtgtagcgtgcccctccagcaacttcggcac ccagacctacacctgcaacgtatgacacaagcccagcaacaccaagggtggaca agacagttgagcgcaaatcctgtgtcgtggtgcccaccgtgcccagcaccacctg tggcaggaccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgat ctcccggaccctgaggtcacatgcgtgtgtgtggagcgtgagccacgaagacc ctgaggtcaagttcaactgtgtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaaga caaaagccggggagagcagtaacacgacgtaccgtgtgtcagcgtcct caccgtcctgaccaggactggtgaatggcaaggagtaacaagtgaaggtct ccaacaaagccctccaagcagcgtcagaaaaaccttccaagccaagg gcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggaggagatg accaagaaccaggtcagcctgacctgctgtgtaagggttctatccagcgac atcgccgtggaggtggagagcaatggcgagccggagaacaactacaagacca cgctccctgtgtggtacccgacggctcttctctctatgcaagctcaccgtg gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatga ggctctgcacaaccactacacgagaagacgtctccctgtccccgggtaaa
229	mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG1.1f	cagggtcagctgggtgagctctgggggaggcgtgtccagcctgggaggtccct gagactctctgtgcaagctctggattcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggctccaggcaaggggctggagtggtggcagttatgtatgatt ccagtaataataactatccagactccgtgaaggccgattcacatctccagaga caattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggaca cggtgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtaccctgattcttttgat atctggggccaaggaacaatggcaccgtctcttcagcgtcgaacaggggccc ctccgtgttctctgtggcccttccagcaagtccacctctggtcgaacagccgt ctgggctgctgtgtaaggactacttccccgagcctgtgaccgtgtcctggaact ctggcgccctgacatctggcgtgcacaccttccctgctgtgctgcatctagcgg cctgtactccctgtctccgtcgtgacagtgccctccagctctctgggacccag acctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagcg ggtggaaccaagtcctgagacaagaccatactgcccctccctgcccgtctcc tgaagctgaagggcgccttagcgtgttctgttccctccaaagccaaggacac cctgatgatctccggacccctgaagtacgtgcgtgtgtgtgagtggtccac gaggaccagaagtgaaagttcaattgtgtacgtggcgtggaagtgcacaa cgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaactccactaccgggtgtgt ccgtgtgaccgtgtgcaccaggattggctgaacggcaagagatacaagtg aagggtccaacaaaggccctgcttagctccatcgaaaaacacatctccaaggct aagggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcctccatcccgggaag agatgaccaagaaccaggtgtccctgacttgcctcgtgaagggttctaccctc cgatatcgccgtggaatgggagtcacaacggccagcctgagaacaactacaaga ccacccctccctgtgtgactccgacggctcatttctctgtacagcaagctgac agtggataagtcctgggtggcagcaggggaacgtgttctctgctccgtgatgca cgaggctctgcacaaccactacacagaagtcctgtctctgtccccggc
230	mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S	cagggtcagctgggtgagctctgggggaggcgtgtccagcctgggaggtccct gagactctctgtgcaagctctggattcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggctccaggcaaggggctggagtggtggcagttatgtatgatt ccagtaataataactatccagactccgtgaaggccgattcacatctccagaga caattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggaca cggtgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtaccctgattcttttgat atctggggccaaggaacaatggcaccgtctcttcagcgtcgaacaggggccc ctctgtgttctctgtggcccttgcctccggtccacctctgagctaccgtgctctg ggctgctgtgtaaggactacttccccgagcctgtgaccgtgtcctggaactctg

[1131]

		gcgctctgacctccggcgtgcacaccttccagccgtgctgcagtcctccggcct gtactctctgtctccgtgaccgtgccctctccaacttcggcaccagacct acacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaccgtg gaacggaggtcctgctggaatgccctcttgccttgcaacctctgtgctggc ccttccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgtctccggga ccccgaagtgcctgctggtggtggtggtgtccacgaggaccccgagggtg cagttcaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcc cagagaggacaagtcaactccacctccgggtggtgtccgtgctgacctggtg gcaccagagctggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaag ggcctgcctgccccatcgaagaccatctccaagacaagggccagcccc gcgagccctcaggtgtacacactgctccagccgggaagagatgaccaagaa ccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggttctacccctccgatatcgccgtg gaatgggagtgcaacggccagcccgagaacaactacaagaccaccccccca tgctggactccgacggctcattctctgtactccaagctgacagtggacaagtc cggtggcagcagggaacgtgttctctgtctgtggtgacgagggcctgac aaccactacaccagaagtcctgtccctgagccccggcaaa
231	mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	cagggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccct gagactctctgtgcaagctctggattcacttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggtccaggaagggtggtgagtggtggcagttatatggtatgatt ccagtaataataactatccagactccgtgaaggccgattaccatctccagaga caattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggaca cggtgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtaccctgattctttgat atctggggccaaggaacaatggtcaccgtctctcagcgtcgaccaaggggccc atcggtcttccccctggcggcctgctccaggagcaccctccgagcagacgg ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtgga actcaggcgtctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtcctacagtcctc aggactctactccctcagcagcgtgtgaccgtgccctccagcaactcggcac ccagacctacactgcaacgtagatcacagcccagcaacaccaaggtggaca agacaggtgagcgcaatcctgtgtcagtgcccaccgtgccagcaccacctg tggcaggaccgtcagcttctcttcccccaaaacccaaggacacctctatgat ctcccgaccctgaggtcacatcgctggtggtgagctgagccacgaagacc ctgaggtcaagtcaactgtgtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa caaaagccggggaggagcagtaacaacgacgtaccgtgtgtcagcgtctc caccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtaacaagtcaagggtc ccaacaaagccctccaagcagcatcgagaaaaccatctcaaaagccaagg gcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccctcccgggagagatg accaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaaggcttctatccagcgac atcgccgtggagtgaggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacca cgctccctgtgtgactccgacggctcttctctctatagcaagctcaccgtg gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatga ggctctgcacaaccactacgcgaagagcctctccctgtccccgggtaaa
232	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f	cagggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccct gagactctctgtgagcctctggattcacttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggtccaggaagggtggtgagtggtggcagttatatggtatgatg agagtaataataactatccagactccgtgaaggccgattaccatctccagaga caattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggaca cggtgtgtattactgtgcgagaggggcagcagctggtaccctgattctttgat atctggggccaaggaacaatggtcaccgtctctcagcgtcgaccaaggggccc ctccgtgttctctgtgccccctccagcaagtcacccttgccggaacacccgt ctgggctgcctggtcaaggactacttccccgagcctgtgacctgtcctggaact ctggcggcctgacatctggcgtgcacaccttccctgctgtgctgcagtctagcgg cctgtactccctgtctccgtcgtgacagtgccctccagctctctgggcacccag acctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagcg ggtggaaccaagtcctgcgacaagaccatactgccctccctgccctgctcc tgaagctgaaggcgccctagcgtgttctgttccctccaaagccaaggacac

[1132]

		cctgatgatctccggaccctgaagtgacctgcgtgggtggatgtgtccac gaggaccagaagtgaaagtcaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaa cgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaactccacaccgggtgtgt ccgtgctgacctgctgaccaggatggctgaacggcaagagtacaagtgc aagggtgtccaacaaaggccctgcctagctccatcgaagaccatctccaaggct aagggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcctccatccccggaa agatgaccaagaaccagggtgtccctgacttgcctcgtgaagggttctaccctc cgatctgcccgtggaatgggagtgcaacggccagcctgagaacaactacaaga ccacccctcccgtgctggactccgacggctcatttctctgtacagcaagctgac agtggataaagtcctgggtggcagcaggggaaacgtgttctcctgctcctgtatgca cgaggctctgcacaaccactacacagaagtcctgtctctgtccctggc
233	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S	cagggtgcagctgggtggagtctggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccct gagactctcctgtgcagcctctggatcaccttcagtaactatggcatgcaactggg tccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatgtgatgatg agagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattaccatctccagaga caattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggaca cggtgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctgtaccctgattctttgat atctggggccaaggaacaatggtcaccgtctcttcagctcgcaccaaggggccc ctctgtgttctctggcccttgcctccgtccacctctgagctaccgtgctctg ggctgcctgtgaaggactacttccccgagcctgtgaccgtgtcctggaactctg gcgctctgacctccggcgtgcacacctttccagccgtgctgcagctcctccggcct gtactctctgtctccgtcgtgaccgtgcccctcctccaacttcggcaccagacct acacctgtaacgtggaccacaagccctccaaccaagggtggaacaagaccgtg gaacggagtcctgtcgtggaatgccctccttgcctgacacctctgtggctggc ccttccgtgttctgttcccccaaggccaaggacacctgatgatctccggga ccccgaagtacgtgcgtgggtggatgtgtccacgaggaccccgagggtg cagttcaattgtgactgtggcggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcc cagagaggaacagttcaactccaccttccgggtgggtgtccgtgctgacctgtgt gcaccaggactggctgaacggcaagagtagaagtgcaagggtgtccaacaag ggcctgcctgccccatcgaagaccatctccaagacaaagggccagcccc gcgagccctcagggtgtacacactgcctccagccgggaagagatgaccaagaa ccagggtgtccctgacctgtctggtcaagggtcttaccctccgatacgcctgtg gaatgggagtgcaacggcagcggcgaagaacaactacaagaccacccccca tgctggactccgacgctcattctctgtactccaagctgacagtggaacaagtc cgggtggcagcagggaacgtgttctcctgctctgtgatgcacgaggccctgcac aacactacaccagaagtcctgtccctgagccccggcaaa
234	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	cagggtgcagctgggtggagtctggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccct gagactctcctgtgcagcctctggatcaccttcagtaactatggcatgcaactggg tccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatgtgatgatg agagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattaccatctccagaga caattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggaca cggtgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctgtaccctgattctttgat atctggggccaaggaacaatggtcaccgtctcttcagctcgcaccaaggggccc atcggtcttccccctggcggcctgctccaggagcacctccgagagcacagcgg ccctgggctgcctgtgaaggactacttccccgaaccgtgacggtgtcgtgga actcaggcgtctgaccagcggcgtgcacaccttccagctgtctacagtcctc aggactctactccctcagcagcgtgtgtgaccgtgcccctccagcaacttcggc ccagacctacacctgcaacgtatgacacaagcccagcaacaccaaggtggaca agacagttgagcgcaaatcctgtgtcagtgccaccgtgcccagcaccacctg tggcaggaccgtcagttctcttcccccaaaacccaaggacacctctatgat ctcccgaccctgaggtcacatgcgtgggtgggtggacgtgagccacgaagacc ctgagggtcaagttcaactgtgtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga caaaagccggggaggagcagtagaacagcacgtaccgtgtgtcagcgtcct caccgtcctgaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggtct ccaacaaagccctcccaagcagcagcagagaaaacctctccaaaggccaaagg

[1133]

		gcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatg accaagaaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaggcttctatcccagcgac atcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagacca cgccctccgtgctggactccgacggctccttctctctatagcaagctaccgtg gacaagagcagggtggcagcagggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatga ggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtccccgggtaaa
235	mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG1.1f	caggtgcagctgggtgagctctggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccct gagactctctgtgcagcgtctggattcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggctccaggcaaggggctggagtggtggcagttatagtatgatg aaagtaataatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccttccagaga caattccaagaacacgctgttctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacac ggctgtgtattattgtgcgagagggtataacagcaggtggtaccctgatgctttg atatctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagcgtcgaccaagggcc ctccgtgttctctggcccccttcagcaagtcacctctggcggaacagccgc tctgggctgcctgtcaaggactacttccccgagcctgtgaccgtgtcctggaac tctggccccgtgacatctggcgtgcacaccttccctgtgtgtgcagttagcg gcctgtactccctgtctccgtctgtacagtgccctccagctctctgggaccca gacctacatctgaacgtgaaccacaagccctccaacccaaggtggacaagc gggtggaaaccaagtcctgcgacaagaccatacctgccccctgccccgtctc ctgaagctgaaggccccctagcgtgttctgttccctccaagccaaggaca ccctgatgatctcccggacccctgaagtacgtgctggtggtgatgtgtcca cgaggaccagaagtgaagttaattgttacgtggacggcgtggaagtgcaca acccaagaccaagcctagagaggacaagtaacttccacctaccgggtgtgt gtccgtgtgctgacctgtgtgcaccaggattggctgaacggcaagagtacaagt gcaagggtgtccaacaaggccctgcctagctccatcgaaaagaccatctccaag gctaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgctccatcccggg aagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacttgcctctggaaggccttacc ctccgatalcggcgtggaatgggagtgcaacggccagcctgagaacaactac aagaccacccctcccgtgtgtgactccgacggctcatttctctgtacagcaagc tgacagtggataaagctccggtggcagcagggaacgtgttctcctgtccgtga tgacagaggtctgcacaaccactacacagaagtcctgtctgtccccctgg c
236	mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S	caggtgcagctgggtgagctctggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccct gagactctctgtgcagcgtctggattcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggctccaggcaaggggctggagtggtggcagttatagtatgatg aaagtaataatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccttccagaga caattccaagaacacgctgttctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacac ggctgtgtattattgtgcgagagggtataacagcaggtggtaccctgatgctttg atatctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcagcgtcgaccaagggcc ctctgtgttctctggccccctgtccccgtccacctctgagtctaccgtgtct gggctgctgggtcaaggactacttccccgagcctgtgaccgtgtcctggaactct ggcgtctgacctccggcgtgcacaccttccagccgtgtgtgcagtctccggc ctgtactctgtctccgtgtgaccgtgccccctcctccaacttggcaccagac ctacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacccaaggtggacaagaccg tggaaagggaagtctgtgcgtggaatgccctcctgccccgtcacctcctgtggctgg cccttccgtgttctgttcccccaaggcccaaggacacctgatgatctccgg acccccgaagtgacctgcgtgtgtgtggtgtgtccacgaggaccccgaggt gcagttcaattgtgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagc ccagagaggagaaggttcaactccaccttccgggtgtgtgtccgtgtgacctgg tgaccaggactgtgtgaacggcaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag ggcctgcctcccccatgaaaagaccatctccaagacaaaggccagcccc gcgagcctcaggtgtacacactgcctccagccgggaagagatgaccaagaa ccaggtgtccctgacctgtgtgtcaagggtcttaccctccgatalcggcgtg gaatgggagtgcaacggccagcccagacaactacaagaccaccccccca

[1134]

		tgctggactccgacggctcattcttctgtactccaagctgacagtgagcaagtc cgggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctctgtgatgcagagccctgcac aaccactacaccagaagtcctgtccctgagccccggcaaa
237	CD73.4 (VH) - 뉴클레오티드 서열	cagggtgcagctggaggagtctgggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccct gagactctcctgtgcagcctctggatcaccttcagtaactatggcatgcactggg tccgccaggtccaggaaggggctggagtgggtggcagttatattgtatgatg gaagtaataaatactatccagactccgtgaaggggccgattaccatctccagaga caattccaagaacagctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggaca cggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctgtaccctgattctttgat atctggggccaaggaacaatggcaccgtctctca
238	5F8 VK3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWWTFGQGTKVEIK
239	5F8 VK3 CDR1	RASQSVSSYLA
240	5F8 VK3 CDR2	DASNRAT
241	5F8 VK3 CDR3	QQRSNWWT
242	5F8 VK3 - 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTA GTTTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACTGGAT GCACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCT GGTGTGGGTCTCACGTATTATTAGTGATGGGAGT AGCACAGGTTACGCGGATTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGTTTA GCAGTGGCTGGTACTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCTCTCA
243	11F11 (전장 중쇄) - NT Seq	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAACGTCTGGATTACCTTCAGTAAGTATGGCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGCAGTTATATTGTATGATGGAAGT AATAAATACTATCCAGACTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGCA GCAGCTGGTACCCTGATTCTTTTGATATCTGGGG CCAAGGAACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCTCC ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCC TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC GGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCTCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAAATGTTGT GTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGG CAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACC CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCA

[1135]

		CGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTG GTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGC TGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGA TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA CAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
244	11F11 (전장 경쇄 1) - NT Seq	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGGGTGTAGCAGCTACTTAGCC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTG GCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGCCTG GGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGA GCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCAGCAG CGTAGCAACTGGCATCTCACTTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
245	11F11 (전장 경쇄 2) - NT Seq	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
246	4C3 (전장 중쇄) - NT Seq	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG

[1136]

		CAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCAT GCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAAGAGTGG TAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCC ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGCTCC CTGTATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAG GACACGGCCTTGTATTACTGTGTAAAAGGGTATT ACGTTATTTTGACTGGCCTTGACTACTGGGGCCA GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAgCCTCCACCA GGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGCGCCCTG ACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCT TGTGACAAAACCTACACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCG TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGA ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGATGAGCTGAC CAAGAACCAGGTGACCGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCT GTCTCCGGTAAA
247	4C3 (전장 경 체 1) - NT Seq	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTG GCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTG GGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGA GCCTGAAGATTTTGCACTGTATTACTGTGACAG TATGGTAGCTCACCCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAACGAAGTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
248	4C3 (전장 경 체 2) - NT Seq	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCTTCACTTG TCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC

[1137]

		TGGTATCAGCAGAAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCTCCAACGTTTCGGCCAGGGGA CCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
249	4C3 (전장 경쇄 3) - NT Seq	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCTTCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCTCCAACGTTTCGGCCAAGGGGA CCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
250	4D4 (전장 중쇄) - NT Seq	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACATATGGCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGAAAG TAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG ATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGGGTATA ACAGCAGGTGGTACCCTGATGCTTTTGATATCTG GGGCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCC TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCGC CCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGG CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA ACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTG ACCAGCGGCGTGACACCTTCCCAGCTGTCTTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACC TACACCTGCAACGTAGATCACAAAGCCCAGCAAC

[1138]

		ACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGT TGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACTG TGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAA ACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCT GAGGTCACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGT GTGGTCAGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAAC CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA
251	4D4 (전장 경쇄 1) - NT Seq	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGGA CCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
252	10D2 (전장 중쇄) - NT Seq	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCGTCTGGATTCACTTCAGTAAGTATGGCCT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGCAGTTATACGGTATGATGGAAG TAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG ATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAAATGAGCAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGGGGGGC AGCAGCTGGTACCCGGACGGTTTGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTT CCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGC CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA

[1139]

		CCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGAC CTACACCTGCAACGTAGATCACAAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCATCATGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCC CAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTA CGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG AGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCCT GGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTT CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCTGG GTAAA
253	10D2 (전장 경쇄 1) - NT Seq	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAG CTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTACGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAG TTTAATAGTTACCCCACTTTCGGCGGAGGGACCA AGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT
254	10D2 (전장 경쇄 2) - NT Seq	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGTGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTACGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA

[1140]

		CCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTAC AGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
255	11A6 (전장 중쇄) - NT Seq	GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGGAAACTTG GTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATTATGCCAT GCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAATAAT GACATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGA TTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAATGAACAGTCTGAGACCTGAGG ACACGGCCTTGTATTATTGTGTAAAAGGTTATTA CGTTATTTTGACTGGTCTTGACTACTGGGGCCAG GGAACCCCGGTACACGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGA CCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAAAGTTGAGGCCAAATCTT GTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAAC TCTGGGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAA GGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCTCACCCTCTGCACAGGACTGGGTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC AAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT GTCTCCGGGTAAA
256	11A6 (전장 경쇄 1) - NT Seq	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCAC

[1141]

		CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
257	24H2 (전장 중쇄) - NT Seq	CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTG GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCGTCTGGATTCACTTCAGTAATATGGCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCT GGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAGG TAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG ATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACG CTGTTTCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAA GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGC AGCAGCTGGTACCCTGATGCTTTTGATATCTGGG GCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTTC CACCAAGGGGCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC CGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCT ACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATG GTCCCCCATGCCCATCATGCCAGCACCTGAGTT CCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCC CTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC AGGAAGACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT CTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCCTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGG TAAA
258	24H2 (전장 경쇄 1) - NT Seq	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG

[1142]

		GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGTA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCGTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
259	5F8 (전장 중쇄) - NT Seq	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTA GTTTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACTGGAT GCACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCT GGTGTGGGTCTCACGTATTATTAGTGATGGGAGT AGCACAGGTTACGCGGATTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGTTTA GCAGTGGCTGGTACTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCTTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTTG GGGACACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACACAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGA GAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGA ACCAGGTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACACAAGACCACGCTTCCCGTGTGACTCCGACGGC TCTTCTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCT CCGGGTAAA
260	5F8 (전장 경쇄 1) - NT Seq	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCTCCTAAG CTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG

[1143]

		GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAG TTTAGTAGTTACCCTCGGACGTTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
261	5F8 (전장 정쇄 2) - NT Seq	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGAGTGGATCTG GGACAGGTTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATAATAGTTACCCTCGGACGTTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
262	6E11 (전장 중쇄) - NT Seq	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTG GTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCACTTTGATGATTATGCCAT GCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTACTTGGAAATAGTGGT GGCATAGGCTACGCGGACTCTGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCC TGTATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGG ACACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAAGATAGGTA TTACAGCAGTTGGCTCCTCTTTGACAACTGGGGC CAGGGAATTCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACC AAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTAGGCGCC CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAA TCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAC CCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGT

[1144]

		TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG GTCAGCGTCTCACCCTGCTGCCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCC GACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGACCTCTCC CTGTCTCCGGTAAA
263	6E11 (전장 경쇄 1) - NT Seq	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCC ACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCA GCATTATGGTAGCTCATTCACTTTCGGCCCTGGG ACCAAAGTGGATATCAAACGAACTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCT GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT ACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTG AGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGT
264	7A11 (전장 중쇄) - NT Seq	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGACTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCAT GCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGATATTAGTTGGAATAGTGAT ATTATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGAT TCACCATCTCTAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCT GTATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGA CACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAGATATTTAT GGTTCCGGGGAGTTCTTTTTTTGACTACTGGGGCC AGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCA AGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCA CCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTCCCGAACCAGGTGACGGGTGCGTGGAACCTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCCAAT CTTGAGACAAAACACACATGCCACCGTGCCACGACCTG AACTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACC CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC

[1145]

		AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG TCAGCGTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCC GACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCCGGGTAAA
265	7A11 (전장 경쇄 1) - NT Seq	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGTATATTAGCAGCTGGTTAGCC TGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCTAAG TCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAG TATCATAGTTACCCTCCCACCTTCGGCCAAGGGA CACGACTGGAGATTAAACGAACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTAC AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
266	CD73.4.IgG2C219SIgG1.1f - 대안적 NT Seq	cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt cacgtctct tcagcttga ccaaggggcc atcgggtctt cccctggcgc cctgtccag gaggacctcc gagagcacag cggccctggg ctgcctgttc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tccagctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcaact cggcacccag acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca agggtggacaa gacagttag cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac

[1146]

		ctgtggcagg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggta cgtctctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat ccggggagga gatgaccaag aaccaggta cctctgacgt cctggtaaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ccccggttg a
267	IgG1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
268	IgG2.3	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV SCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
269	IgG2.3G1-AY	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV SCVECPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
270	IgG2.3G1-KH	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP

[1147]

		EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK SCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
271	IgG2.5	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK CVCPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSFLTVVHQDWLNGKEYKC KVSNAKGLPAIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
272	IgG1.1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
273	IgG2.3G1.1f-KH	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK SCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
274	IgG1-델타THT	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRVEPKS CDKCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
275	IgG2.3-플러스THT	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK

[1148]

		SCVETHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVVSFLTUVHVDWLNKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
276	IgG2.3-폴리스GGG	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVK SCVEGGGCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVVSFLTUVHVDWLNKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
277	IgG2.5G1.1f-KH	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVK CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
278	IgG2.5G1-AY	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVK CVECPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
279	IgG2.5G1-KH	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVK CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
280	IgG2.5-폴리스THT	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVK CVETHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS

[1149]

		TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
281	IgG1-G2.3G1-AY	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKERVERKS CVECPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
282	IgG1-G2.3G1-KH	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKERVERKS CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
283	도 27a로부터의 CD73	XCPRARAPATLLALLGAVLWPAAGAWELTILH TNDVHSRLEQTSDDSSKCVNASRCMGGVARLFT KVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFVYKGA EVAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPL LKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLVPV GDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITAL QPEVDKLLKTLNVNKIILGHSGFEMDKLIAQKV RGVDVVVGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPIFI VTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGN VISSHGPNILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYS TQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMI NNNLRHADETFWNHVSMLNNGGGIRSPIDERN NGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLKKAF EHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDL SRKPGDR VVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFL ANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISK MKVIYPAVEGRIKHHHHHH
284	헨지 영역 아미노산	VDKRV
285	헨지 영역 아미노산	VDKTV
286	헨지 영역 아미노산	EPKSCDKTHT
287	헨지 영역 아미노산	ELKTPLGDTTHT
288	헨지 영역 아미노산	EPKS
289	헨지 영역 아미노산	ESKYGPP
290	헨지 영역 아미노산	CPPCP
291	헨지 영역 아미노산	CCVECPPCP

[1150]

292	헌지 영역 아미노산	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₃
293	헌지 영역 아미노산	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂
294	헌지 영역 아미노산	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₁
295	헌지 영역 아미노산	CDTPPPCPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂
296	헌지 영역 아미노산	CDTPPPCPRCP
297	헌지 영역 아미노산	CPSCP
298	헌지 영역 아미노산	APELLGG
299	헌지 영역 아미노산	APPVAG
300	G2-G1-G1-G1	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKT VERKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
301	G2.5-G1-G1-G1	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKT VERKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
302	G1-G2.3-G2-G2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCVCEPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
303	G1-KRGEISSNLF	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

[1151]

		YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
304	G1-KRGEES	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
305	G1-SNLF	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSNFGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
306	IgG1-ITNDRTPR	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
307	G1-SNLFPR	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSNFGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVERKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
308	G2-RKEGSGNSFL	ASTKGPSVFPLAPCSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDK

[1152]

		TVERKSCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
309	G2-RKEGSG	ASTKGPSVFPLAPCSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDK TVERKSCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
310	G2-NSFL	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDK TVERKSCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
311	IgG2-TIDNTRRP	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSNFGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
312	G2-NSFLRP	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDK VEPKSCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

[1153]

		VEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
313	G1-G1-G2-G1-AY	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
314	G1-G1-G2-G1-KH	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
315	G2-G2.3-G1-G2-KH	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKSCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
316	G2.5-G2.3-G1-G2-KH	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKSCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
317	G2-G2.3-G1-G2-AY	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT

[1154]

		VERKSCVECPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
318	G2.5-G2.3-G1-G2-AY	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKV DKT VERKSCVECPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
319	G1-G2.3-G1-G1-KH	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF FPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKT RVEPKSCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
320	G2-G1-G2-G2-AY	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKV DKT VERKSCDKTHCPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLT VV HQDWLNKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
321	G2.5-G1-G2-G2-AY	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKV DKT VERKSCDKTHCPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLT VV HQDWLNKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFF

[1155]

		LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
322	G1-G2-G1-G1-AY	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCVECPPELPGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
323	G2-G1-G2-G2-KH	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG
324	G2.5-G1-G2-G2-KH	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG
325	IgG1-델타한지	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKCPPCPAPELPGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
326	IgG2-델타한지	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR

[1156]

		TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
327	IgG2.5-델타한지	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKCPGPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
328	IgG1-델타G237	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
329	IgG2-플러스G237	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKSCVECPGPCAPPVAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
330	IgG2.4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKCSVECPGPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS

[1157]

		LSLSPGK
331	IgG2.3/4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKT VERKSSVECPGPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
332	IgG2.3-V13	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
333	IgG2.3-V14	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
334	IgG2.3-V15	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSDDEDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
335	IgG2.3-V16	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPR PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
336	IgG2.3-V17	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT

[1158]

		PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSDDEDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVSVSLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPR PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
337	IgG2.3-V18	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVEHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVSVSLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
338	IgG2.3-V19	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVEHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVSVSLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
339	IgG2.3G1-AY-V20	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
340	IgG2.3G1-AY-V21	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
341	IgG2.3G1-AY-V22	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDDEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS

[1159]

		DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGK
342	IgG2.3G1-AY-V23	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP RPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGK
343	IgG2.3G1-AY-V24	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDDEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP RPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGK
344	IgG2.3G1-AY-V25	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPELLGDDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDDEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP RPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGK
345	IgG2.3G1-AY-V26	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPDLLGDDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDDEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP RPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGK
346	IgG2.3G1-AY-V27	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNH YTQKSLSLSPGK
347	IgG2.3G1-AY-V28	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

[1160]

		VDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNH YTQKSLSLSPGK
348	대안적 힌지	ERKCCVECPPCAPPVAG
349	대안적 힌지	ERKSCVECPPCAPPVAG
350	대안적 힌지	ERKCSVECPPCAPPVAG
351	대안적 힌지	ERKXCVECPPCAPPVAG
352	대안적 힌지	ERKCXVECPPCAPPVAG
353	대안적 힌지	ERKCCVECPPCAPPVAGX
354	대안적 힌지	ERKSCVECPPCAPPVAGX
355	대안적 힌지	ERKCSVECPPCAPPVAGX
356	대안적 힌지	ERKXCVECPPCAPPVAGX
357	대안적 힌지	ERKCXVECPPCAPPVAGX
358	대안적 힌지	ERKCCVECPPCAPPELLGG
359	대안적 힌지	ERKSCVECPPCAPPELLGG
360	대안적 힌지	ERKCCSVECPPCAPPELLGG
361	대안적 힌지	ERKXCVECPPCAPPELLGG
362	대안적 힌지	ERKCXVECPPCAPPELLGG
363	대안적 힌지	ERKCCVECPPCAPPELLG
364	대안적 힌지	ERKSCVECPPCAPPELLG
365	대안적 힌지	ERKCCSVECPPCAPPELLG
366	대안적 힌지	ERKXCVECPPCAPPELLG
367	대안적 힌지	ERKCXVECPPCAPPELLG
368	대안적 힌지	ERKCCVECPPCAP
369	대안적 힌지	ERKSCVECPPCAP
370	대안적 힌지	ERKCSVECPPCAP
371	대안적 힌지	ERKXCVECPPCAP
372	대안적 힌지	ERKCXVECPPCAP
373	힌지의 부분	PVAG
374	힌지의 부분	ELLG
375	힌지의 부분	ELLGG
376	힌지의 부분	SCDKTHT
377	힌지의 부분	CCVE
378	wt IgG2 CH1 도메인	ASTKGPSVFPLAPCS <u>RS</u> TS <u>ES</u> TAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSN <u>F</u> GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTV
379	IgG2 CH1 및 힌지	ASTKGPSVFPLAPCS <u>RS</u> TS <u>ES</u> TAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSN <u>F</u> GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTV <u>ERKCCVECP</u> <u>PCPAPPVAG</u>
380	힌지의 부분	CPPCPAP
381	니볼루맙의 중쇄 가변 영역	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMH

[1161]

		WVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRF TISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDY WGQGLTVTVSS
382	니볼루맵의 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSELEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGKVEIK
383	니볼루맵의 중쇄 CDR1	NSGMH
384	니볼루맵의 중쇄 CDR2	VIWYDGSKRYYADSVKG
385	니볼루맵의 중쇄 CDR3	NDDY
386	니볼루맵의 경쇄 CDR1	RASQSVSSYLA
387	니볼루맵의 경쇄 CDR2	DASNRAT
388	니볼루맵의 경쇄 CDR2	QQSSNWPRT
389	니볼루맵의 중쇄 가변 영역 (핵산 서열)	cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg tcc ctg aga ctc gac tgt aaa gcg tct gga atc acc ttc agt aac tct ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg gca gtt att tgg tat gat gga agt aaa aga tac tat gca gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg ttt ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gcg aca aac gac gac tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca
390	니볼루맵의 경쇄 가변 영역 (핵산 서열)	gaa att gtg ttg aca cag tct cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agt agt tac tta gcc tgg tac caa cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc tat gat gca tcc aac agg gcc act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc agc cta gag cct gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt cag cag agt agc aac tgg cct cgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa
391	IgG2.3G1-AY-V9-D270E	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPELLGDDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEEGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP RPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
392	IgG2.3G1-AY-V11	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPELLGDDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDDEGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP RPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
393	IgG2.5G1-AY-V9-D270E	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVEC PPCPAPELLGDDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEEGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

[1162]

		YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP RPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
394	IgG2.5G1-AY-V11	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVEEC PPCPAPELLGDDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSDDEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP RPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
395	IgG1f-GASDALIE	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKSCDKT HTCCPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPV LSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
396	IgG1f-G236A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKSCDKT HTCCPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPV LSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
397	IgG2.3G1-AY-G236A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKSCVEEC PPCPAPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
398	IgG2.3G1-AY-GASDALIE	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKSCVEEC PPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP LPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS

[1163]

		DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
399	IgG2.5G1-AY-G236A	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPAPPELLAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
400	IgG2.5G1-AY-GASDALIE	STKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPAPPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
401	IgG2.3G1.1f-AY	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPAPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
402	IgG2.3G1.3f-AY	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPAPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
403	IgG2.3G1-AY-D265A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
404	IgG2.3G1-AY-N297A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

[1164]

		VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
405	IgG2.5G1.1f-AY	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVEC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
406	IgG2.5G1.3f-AY	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVEC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
407	IgG2.5G1-AY-D265A	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVEC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
408	IgG2.5G1-AY-N297A	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVEC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
409	CT	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTSPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK

[1165]

410	CTf	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTSPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSFGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
411	IgG2.3-CT	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVES PPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
412	IgG2.5-CT	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVES PPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
413	IgG1fa-C226S	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTSPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSFGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
414	IgG1fa-C229S	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSFGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
415	IgG1fa-C226S,C229S	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTSPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK

[1166]

		ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
416	IgG1fa-P238S	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
417	IgG1fa-C226A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTAPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
418	IgG1fa-C229A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
419	IgG1fa-C226A,C229A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTAPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
420	IgG1fa-P238K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGKSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
421	IgG2.3-R133K	ASTKGPSVFPLAPCSKSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV

[1167]

		PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSFLTUVHVDWLNKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
422	IgG2.3-E137G	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGSTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSFLTUVHVDWLNKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
423	IgG2.3-S138G	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSFLTUVHVDWLNKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
424	IgG2.3-E137G-S138G	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGSTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSFLTUVHVDWLNKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
425	IgG2.3-T214R	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSFLTUVHVDWLNKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
426	IgG2.3-R217P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVEPKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSFLTUVHVDWLNKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG

[1168]

		SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK
427	IgG2.3-R217S	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVESKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK
428	IgG2.3-V224A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCAEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK
429	IgG2.3-E225A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVAC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK
430	IgG2.3-R133A	ASTKGPSVFPLAPCSASTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK
431	IgG2.3-E137D	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSDSTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK
432	IgG2.3-E137Q	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSQSTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

[1169]

		VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
433	IgG2.3-S138T	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSETTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
434	IgG2.3-S138E	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSEETAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
435	IgG2.3-E137A-S138I	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSAITAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
436	IgG2.3-E137I-S138A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSIATAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
437	IgG2.3-R217G	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEGKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK

[1170]

438	IgG2.3-R217A	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEAKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
439	IgG2.3-R217I	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEIKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
440	IgG2.3-R217E	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEEKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
441	IgG2.3-R217K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEKKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
442	IgG2.3-V224I	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCIECP PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
443	IgG2.3-E225D	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVDC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP

[1171]

		IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
444	IgG2-G4.1-G4-G4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
445	IgG4-G2.3-G2-G2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
446	IgG2-G4.1-G2-G2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
447	IgG4-G2.3-G4-G4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKSCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
448	IgG2-G2.3-G4-G4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRYGPPC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
449	IgG4-G4.1-G2-G2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV

[1172]

		PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
450	IgG4-G4.1-G1-G1	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
451	IgG4.1	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
452	IgG4.1-R214T	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKTVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
453	IgG4.1-S217R	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVERKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
454	IgG4.1-S217P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVEPKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS

[1173]

		FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGK
455	니볼루맙의 중쇄 서열	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAWIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGK
456	니볼루맙의 경쇄 서열	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRFTGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
457	IgG2.3-R217L	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVELKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDEPVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVSLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
458	IgG2.3-R217V	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVELKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDEPVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVSLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
459	IgG2.3-R217F	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVELKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE

[1174]

		DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPMLDSDGSEFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
460	IgG2.3-R217M	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDPHK PSNTKVDKTVEMKSCVECPPCPAPPVAGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPMLDSDGSEFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
461	IgG2.3-R217H	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDPHK PSNTKVDKTVEMKSCVECPPCPAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPMLDSDGSEFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
462	IgG2.3-R217Y	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDPHK PSNTKVDKTVEMKSCVECPPCPAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPMLDSDGSEFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
463	IgG2.3-R217W	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDPHK

[1175]

		PSNTKVDKTVE <u>W</u> K <u>S</u> CVCEPPCPAPPVAGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPMLDSGDSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL LSLSPGK
464	IgG2.3G1-AY-R217I	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPHK PSNTKVDKTVE <u>I</u> K <u>S</u> CVCEPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
465	IgG2.3G1-AY-R217L	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPHK PSNTKVDKTVE <u>L</u> K <u>S</u> CVCEPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
466	IgG2.3G1-AY-R217V	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPHK PSNTKVDKTVE <u>V</u> K <u>S</u> CVCEPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
467	IgG2.3G1.3f-AY-R217I	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK

[1176]

		DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKTVEIKSCVECPPCPAPEAEGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
468	IgG2.3G1.3f-AY-R217L	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKTVELKSCVECPPCPAPEAEGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

[1177]

[1178]

서열 목록은 성숙 가변 영역 및 중쇄 및 경쇄의 서열을 제공한다 (즉, 서열은 신호 펩티드를 포함하지 않음). C-말단 리신을 갖는 중쇄의 서열은 또한 리신 (K) 없이, 또는 GK 없이 사용될 수 있다.

항-CD73 CD73.4-1 VH

V 절편 : D6 / 6-13 VH3 / 3-33
D 절편 : JH3 / 3

```
1      O V O L V E S G G G V V O P G R S  
      CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TTC  
52     L R L S C A A S G F T F S N Y G M  
      CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GSA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG  
103    H W V R Q A P G K G L E W V A V I  
      CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA  
154    L Y D G S N K Y Y Y P D S V K G R F  
      TTG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT CCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC  
205    T I S R D N S K N T L Y L Q M N S  
      ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC  
256    L R A E D T A V Y Y C A R G G S S  
      CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGG GGC AGC AGC  
307    W Y P D S F D I M G Q G T M V V  
      TGG TAC CCT GAT TCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGA ACA ATG GTC ACC GTC  
358    S S  
      TCT TCA
```

도면
도면1a

항-CD73 CD73.4-1 VK

V 절편 : VK3 / L20
J 절편 : JK4 / 4

```

1      E I V L T Q S P A T L S L S P G E
      GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

52     R A T L S C R A S Q G V S S Y L A
      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG GGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC

103    W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A
      TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA

154     S N R A T G I P A R F S G S G P G
      TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG CCT GGG

205     T D F T L T I S S L E P E D F A V
      ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT

256     Y Y C Q Q R S N W H L T P G G G T
      TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CAT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307     K V E I K
      AAG GTG GAG ATC AAA
  
```

도면1b

항-CD73 CD73.4-2 VH

V 절편 : VH3 / 3-33
D 절편 : D6 / 6-13
J 절편 : JH3 / 3

1 Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S
CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52 L R L S C A A S G F T F S N Y G M
CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG

103 H W V R Q A P G K G L E W V A V I
CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA

154 L Y D G S N K V Y V P D S V K G R F
TTG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT CCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R G G S S
CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGG GGC AGC AGC

307 W Y P D S F D I W G Q G T M V T V
TGG TAC CCT GAT TCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGA ACA ATG GTC ACC GTC

358 S S
TCT TCA

도면2a

항-CD73 CD73.4-2 VK

V 절편 : VK1 / L15
J 절편 : JK4 / 4

1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52 R V T I T C R A S Q G I S S W L A
AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R F S G S G
TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G G T
TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
AAG GTG GAG ATC AAA

도면2b

항-CD73 11F11-1 VH

V 절편 : VH3 / 3-33
D 절편 : D6 / 6-13
J 절편 : JH3 / 3

```

1      Q V Q L V E S G G G G V V Q P G R S
      CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52     L R L S C A T S G F T F S N Y G M
      CTG AGA CTC TCC TGT GCA ACG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG

103    H W V R Q A P G K G L E W V A V I
      CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA

154    L Y D G S N K Y Y P D S V K G R F
      TTG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT CCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205    T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
      ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

256    L R A E D T A V Y Y C A R G G S S
      CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGG GGC AGC AGC

307    N Y P D S F D I W G Q G T M V V
      TGG TAC CCT GAT TCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGA ACA ATG GTG ACC GTG

358    S S
      TCT TCA
  
```

도면3a

형-CD73 1IF11-1 VK

V 절편 : VK3 / L20
J 절편 : JK4 / 4

1 E I V L T Q S P A T L S L S P G E
GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

52 R A T L S C R A S Q G V S S Y L A
AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG GGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC

103 W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A
TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA

154 S N R A T G I P A R F S G S G P G
TCC AAC AAG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AAG TTC AGT GGC AGT GGG CCT GGG

205 T D F T L T I S S L E P E D F A V
ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT

256 Y Y C Q Q R S N W H L T F G G G T
TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CAT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
AAG GTG GAG ATC AAA

도면3b

항-CD73 1IF11-2 VH

V 절편 : VH3 / 3-33
D 절편 : D6 / 5-13
J 절편 : JH3 / 3

1 Q V Q L V E S G G G G V V Q P G R S
CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52 L R L S C A T S G F T F S N Y G M
CTG AGA CTC TCC TGT GCA ACG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG CDR1

103 H W V R Q A P G K G L E M V A V I
CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA CDR2

154 L Y D G S N K Y Y P D S V K G R F
TTG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT CCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L Y Q M N S
ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R G G S S
CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGG GGC AGC AGC CDR3

307 W Y P D S F D I M G Q G T M V V
TGG TAC CCT GAT TCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGA ACA AAG GTC ACC GTC

358 S S
TCT TCA

도면4a

항-CD73 1IF11-2 VK

V 절편 : VK1 / L15
J 절편 : JK4 / 4

1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52 R V T I T C R A S Q G I S S W L A
AGA GTC ACC ATC ACT TGT CCG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R F S G S G
TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T T I S S L Q P E D F A T
ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G G T
TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
AAG GTG GAG ATC AAA

도면4b

항-CD73 4C3-1 VH

V 절편 : VH3 / 3-09
D 절편 : D3 / 3-9
J 절편 : JH4 / 4

```

1      E V Q L V E S G G G L V Q P G R S
   GAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGC AGG TCC

52     L R L S C A A S G F T F D D Y A M
   CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GCA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG

103    H W V R Q A P G K G L E M V S G I
   CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC TCA GGT ATT

154    S W K S S G S I G Y A D S V K G R F
   AGT TCG AAG AGT GGT AGC ATA GGC TAT GCG GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

205    T I S R D N A A K N S L Y L Q M N S
   ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256    L R A E D T A L Y Y C V K G Y Y V
   CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCC TTG TAT TAC TGT GTA AAA GGG TAT TAC GTF

307    I L T G L D Y W G Q G T L V T V S
   ATT TTG ACT GGC CTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC

358    S
   TCA

```

도면5a

항-CD73 4C3-1 VK

V 계열: VK3 / A27
J 계열: JK4 / 4

1 E I V L T Q S P G T L S L S P G E
GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

52 R A T L S C R A S Q S V S S Y L
AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC ... TAC TTA

103 A W Y Q Q K P G Q A F R L L I Y G
GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

154 CDR2 A S S R A T G I P D R F S G S S
GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

205 G T D F T L T I S R L E P E D F A
GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

256 V Y Y C Q Q Y G S S F L T F G G G
GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

307 T K V E I K
ACC AAG GTG GAG ATC AAA

도면5b

항-CD73 4C3-2 VH

V 절편 : VH3 / 3-09
D 절편 : D3 / 3-9
J 절편 : JH4 / 4

1 E V Q L V E S G G G L V Q P G R S
GAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGC AGG TCC

52 L R L S C A A S G F T F D D Y A M
CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG

103 H W V R Q A P G G K G L E W V S G I
CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC TCA GGT ATT

154 S W K S G S I G Y A D S V K G R F
AGT TGG AAG AGT GGT AGC ATA GGC TAT GCG GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N A K N S L Y L Q M N S
ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256 L R A E D T A L Y Y C V K G Y Y V
CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCC TTG TAT TAC TGT GTA AAA GGG TAT TAC GTT

307 I L T G L D Y W G Q G T L V T V S
ATT TTG ACT GGC CTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TTC

358 S
TCA

도면6a

항-CD73 4C3-2 VK

V 절편 : VK1 / L15
J 절편 : JK1 / 1

1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52 R V T F T C R A S Q G I S S W L A
AGA GTC ACC TTC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R F S G S G
TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AAG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P P T F G Q G T
TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CCA ACG TTC GGC CAG GGG ACC

307 K V E I K
AAG GTG GAA ATC AAA

도면6b

항-CD73 4C3-3 VH

V 절편 : VH3 / 3-09
D 절편 : D3 / 3-9
J 절편 : JH4 / 4

1	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S
	GAA	GTG	CAG	CTG	GTG	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	TTG	GTA	CAG	CCT	GGC	AGG	TCC
52	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	D	D	Y	A	M
	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GCA	GCC	TCT	GGA	TTG	ACC	TTT	GAT	GAT	TAT	GCC	ATG
103	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	G	I
	CAC	TGG	GTC	CGG	CAA	GCT	CCA	GGG	AAG	GGC	CTG	GAG	TGG	GTC	TCA	GGT	ATT
154	S	W	K	S	G	S	I	G	Y	A	D	S	V	K	G	R	F
	ACT	TGG	AAG	AGT	GCT	ACC	ATA	GCC	TAT	CCG	CAC	TCT	CTG	AAG	GGC	CGA	TTC
205	T	I	S	R	D	N	A	K	N	S	L	Y	L	Q	M	N	S
	ACC	ATC	TCC	AGA	GAC	AAC	GCC	AAG	AAC	TCC	CTG	TAT	CTG	CAA	ATG	AAC	AGT
256	L	R	A	E	D	T	A	L	Y	Y	C	V	K	G	Y	Y	V
	CTG	AGA	GCT	GAG	CAC	ACG	GCC	TTG	TAT	TAC	TGT	GTA	AAA	GGG	TAT	TAC	GTT
307	I	L	T	G	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S
	ATT	TTG	ACT	GGC	CTT	GAC	TAC	TGG	GGC	CAG	GGA	ACC	CTG	GTC	ACC	GTC	TCC
358	S																
	TCA																

도면7a

항-CD73 4C3-3 VK

V 절편 : VK1 / L15
J 절편 : JK1 / 1

1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52 R V T F T C R A S Q G I S S W L A
AGA GTC ACC TTC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K F E K A P K S L I Y A A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R F S G S G
TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AAG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P P T F G Q G T
TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CCA ACG TTC GGC CAA GGG ACC

307 K V E I K
AAG GTG GAA ATC AAA

도면7b

항-CD73 4D4-1 VH

V 절편: VH3 / 3-33
D 절편: D6 / 6-13
J 절편: JH3 / 3

1 Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S
CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG CTC CAG CCT GGG AGG TCC

52 L R L S C A A S G F T F S N Y G M
CTG ACA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG

103 H W V R Q A P G K G L E W V A V I
CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA

154 W Y D E S N K Y Y A D S V K G R F
TGG TAT GAT GAA AGT AAT AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L F L Q M N S
ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TTT CTG CAA ATG AAC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R G Y N S
CTG ACA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAT TGT GCG AGA GGG TAT AAC AGC

307 R W Y P D A F D I W G Q G T M V T
AAG TGG TAC CCT GAT GGT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGG ACA ATG ATG ACC

358 V S S
CTC TCT TCA

도면8a

항-CD73 4D4-1 VK

V 절편 : VK1 / L15
J 절편 : JK4 / 4

1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52 R V T I T C R A S Q G I S S W L A
AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R P S G S G S G
TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AAG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G G T
TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
AAG GTG GAG ATC AAA

도면8b

항-CD73 10D2-1 VH

V 절편 : VH3 / 3-33
D 절편 : D6 / 6-13
J 절편 : JH6 / 6

1	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	R	S
	CAG	GTG	CAG	CTG	GTG	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTG	CAG	CCT	GGG	AGG	TCC
52	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	Y	G	L
	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GCA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	TTC	AGT	AAC	TAT	GCG	CTG
	CDR1																
103	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	V	I
	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GCG	CTG	GAG	TGG	GTG	GCA	GTT	ATA
	CDR2																
154	R	Y	D	G	S	N	K	V	V	A	D	S	V	K	G	R	F
	CGG	TAT	GAT	GGA	AGT	AAT	AAA	TAC	TAT	GCA	GAC	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC
205	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	S	S
	ACC	ATC	TCC	AGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTG	TAT	CTG	CAA	ATG	AGC	AGC
256	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	G	G	S	S
	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	GCG	ACG	GGG	GCG	ACC	AGC
	CDR3																
307	W	Y	P	D	G	L	D	V	W	G	Q	G	T	T	V	T	V
	TGG	TAC	CCG	GAC	GCT	TTG	GAC	GTG	TGG	GGC	CAA	GGG	ACC	ACG	GTG	ACC	GTG
358	S	S															
	TCC	TCA															

도면9a

형-CD73 10D2-1 VK

V 절편: VK1 / L18
J 절편: JK4 / 4

1 A I Q L T Q S P S S L S A S V G D
GCC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GCA GAC

52 R V T I T C R A S Q G I S S A L A
AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGC AGT GCT TTA GCC

103 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCT CCT AAG CTC CTG ATC TAT GAT GCC

154 S S L E S G V P S R F S G S G
TCC AGT TTG GAA AGT GGG GTC CCA TCA AAG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q F N S Y P T F G G G T K
TAT TAC TGT CAA CAG TTT AAT AGT TAC CCC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG

307 V E I K
GTG GAG ATC AAA

도면9b

항-CD73 10D2-2 VH

V 절편: VH3 / 3-33
D 절편: D6 / 6-13
J 절편: JH6 / 6

1 Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S
CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTG CAG CCT GGG AGG TCC

52 L R L S C A A S G G F T F S N Y G L
CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GCA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC CTG CDR1

103 H W V R Q A P G K G L E W V A V I
CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA CDR2

154 R Y D G S N K Y Y A D S V K G R F
CGG TAT GAT GAA AGT AAT AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GCC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L Y L Q M S S
ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AGC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R G G S S
CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGG GGG GGC AGC AGC CDR3

307 W Y P D G L D V W G Q G T T V V
TGG TAC CCG GAC GGT TTG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTG ACC GTC

358 S S
TCC TCA

도면10a

항-CD73 10D2-2 VK

V 절편: VK1 / L15
J 절편: JK4 / 4

1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52 R V T I T C R A S Q G I S S W L A
AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC
CDR1

103 W Y Q Q R P E K A A P K S L I Y A A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA
CDR2

154 S S L Q S G V P S R F S G S G
TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G G T
TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC
CDR3

307 K V E I K
AAG GTG GAG ATC AAA

도면10b

항-CD73 11A6-1 VH

V 절편: VH3 / 3-09
D 절편: D3 / 3-9
J 절편: JH4 / 4

```

1      E V Q L V E S G G N L V Q P G R S
      GAA GTG CAG CTG GTG GAA TCT GGG GGA AAC TTG GTA CAG CCT GGC AGG TCC

52     L R L S C A A A S G F T F D D Y A M
      CTG AGA CTC TCC TGT TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG

103    H W V R Q A A P G K G L E W V S G I
      CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC TCA GGT ATT

154    S W N N N D I G Y A D S V K G R F
      AGT TGG AAT AAT AAT GAC ATA GCC TAT GCG GAC TCT CTG AAG GGC CGA TTC

205    I I S R D N A A K N S L Y L Q M N S
      ATC ATC TCC AGA CAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256    L R P E D T A L Y Y C V K G Y Y V
      CTG AGA CCT GAG GAC ACG GCC TTG TAT TAT TGT GTA AAA GGT TAT TAC GTT

307    I L T G L D Y W G Q G T P V T V S
      ATT TTG ACT GGT CTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CCG GTC ACC GTC TCC

358    S
      TCA
  
```

도면11a

형-CD73 11A6-1 VK

V 절편: VK1 / L15
J 절편: JK4 / 4

1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52 R V T I T C R A S Q G I S S W L A
AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y Y A A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R F S G S G
TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AAG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G G T
TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
AAG GTG GAG ATC AAA

도면11b

항-CD73 24H2-1 VH

V 절편 : VH3 / 3-33
D 절편 : D6 / 6-13
J 절편 : JH3 / 3

1 Q V Q L V E S G G G G V V Q P G R S
CAG GTG CAA CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG CAG CCT GGG AGG TCC

52 L R L S C A A S G P T F S N Y G M
CTG ACA CTC TCC TCT GCA GCG TCT CGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATC CDR1

103 H W V R Q A P G K G L E W V A V I
CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA CDR2

154 W Y D G G N K Y Y A D S V K G R F
TGG TAT GAT GGA GGT AAT AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L F L Q M N S
ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TTT CTG CAA ATG AAC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R G G S S
CTG ACA GCC GAA GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGG GGC AGC AGC CDR3

307 W Y P D A F D I W G Q G T M V T V
TGG TAC CCT GAT GAT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGG ACA ATG GTG ACC GTC

358 S S
TCT TCA

도면12a

항-CD73 24H2-1 VK

V 절편: VK1 / L15
J 절편: JK4 / 4

1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
CAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52 R V T I T C R A S Q G I S S W L A
AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A F K S L I Y A A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R F S G S G
TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G T
TAT TTAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
AAG GTG GAG ATC AAA

도면12b

형-CD73 5F8-1 VH

V 절편: VH3 / 3-74
D 절편: D6 / 6-19
J 절편: JH4 / 4

1 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S
GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCC GGG GGA GGC TTA GTT CAG CCT GGG GGG TCC

52 L R L S C A A S G F T F S S Y W M
CTG ACA CTC TCC TGT GCA GCC TCT CGA TTC ACC TTC AGT AGC TAC TGG ATG

103 H W V R Q A P G K G L V W V S R I
CAC TGG GTC CGC CAA GCT CCA GGG AAG GGG CTG GTG TGG GTC TCA CGT ATT

154 I S D G S S T G Y A D S V K G R F
ATT AGT GAT GGG AGT AGC ACA GGT TAC GCG GAT TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N A A K N T L Y L Q M N S
ACC ATC TCC ACA GAC AAC GCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256 L R A E D T A V Y Y C A R E F S S
CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA GAG TTT AGC AGT

307 G W Y F D Y W G Q G T L V T V S S
GGC TGG TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA

도면13a

형-CD73 5F8-1 VK

V 절편 : VK1 / L18
J 절편 : JK1 / 1

```

1      A I Q L T Q S P S S L S A S V G D
      GCC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52     R V T I T C R A S Q G I S S A L A
      AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGC AGT GCT TTA GCC

103    W Y Q Q K F G K A P K L L I Y D A
      TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCT CCT AAG CTC CTG ATC TAT GAT GCC

154     S S L E S G V P S R F S G S G
      TCC AGT TTG GAA AGT GGG GTC CCA TCA AAG TTC AAG GGC AGT GGA TCT GGG

205     T D F T L T I S S L Q P E D F A T
      ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AAG AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256     Y Y C Q Q F S S Y P R T F G Q G T
      TAT TAC TGT CAA CAG TTT AGT AGT TAC CCT CGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC

307     K V E I K
      AAG GTG GAA ATC AAA
  
```

도면13b

항-CD73 SF8-2 VH

V 절편: VH3 / 3-74
D 절편: D6 / 6-19
J 절편: JH4 / 4

1 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S
GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCC GGG GGA GGC TTA GTT CAG CCT GGG GGG TCC

52 L R L S C A A S G F T F S Y W M
CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAC TGG ATG

103 H W V R Q A P G K G L V W V S R I
CAC TGG GTC CGC CAA GCT CCA GGG AAG GGG CTG GTG TGG GTC TCA CGT ATT

154 I S D G S S T G Y A D S V K G R F
ATT AGT GAT GGG AGT AGC ACA GGT TAC GCG GAT TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N A K N T L Y L Q M N S
ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256 L R A E D T A V Y Y C A R E F S S
CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA GAG TTT AGC AGT

307 G W Y F D Y W G Q G T L V T V S S
GGC TGG TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA

도면14a

항-CD73 SF8-2 VK

V 결편: VK1 / L15
J 결편: JK1 / 1

1 D I O M T O S P S S L S A S V G D
GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52 R V T I T C R A S O G I S S W L A
AGA GTC ACC ATC ACT TCT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y O O K P E K A A P K S L I Y A A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT CCA

154 S S L O S G V P S R F S G S G
TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AAG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T G F T L T I S S L O P E D F A T
ACA GGT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C O O Y N S Y P R T F G O G T
TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC

307 K V E I K
AAG GTG GAA ATC AAA

도면14b

항-CD73 5F8-3 VH

V 절편: VH3 / 3-74
D 절편: D6 / 6-19
J 절편: JH4 / 4

1 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S
GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCC GGG GGA GGC TTA GTT CAG CCT GGG GGG TCC

52 L R L S C A A S G P T F S S Y W M
CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAC TGG ATG
CDR1

103 H W V R Q A P G G K G L V W V S R I
CAC TGG GTC CGC CAA GCT CCA GGG AAG GGG CTG GTG TGG GTC TCA CGT ATT
CDR2

154 I S D G S S T G Y A D S V K G R F
ATT AGT GAT GGG AGT AGC ACA GGT TAC GCG GAT TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N A A K N T L Y L Q M N S
ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256 L R A E D T A V Y Y C A R E F S S
CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA GAG TTT AGC AGT
CDR3

307 G W Y F D Y W G Q G T L V T V S S
GGC TGG TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA

도면15a

항-CD73 5F8-3 VK

V 결편 : VK3 / L6
J 결편 : JK1 / 1

1 E I V L T Q S P A T L S L S P G E
GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

52 R A T L S C R A S Q S V S S Y L A
AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC
-----CDR1-----

103 W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A
TGG TAC CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA
-----CDR2-----

154 S N R A T G I P A R F S G S G
TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG

205 T D F T L T I S S L E P E D F A V
ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT

256 Y Y C Q Q R S N W W T F G Q G T K
TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG TGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC AAG
-----CDR3-----

307 V E I K
GTG GAA ATC AAA

도면15b

항-CD73 6E11-1 VH

V 절편: VH3 / 3-09
D 절편: D6 / 6-13
J 절편: JH4 / 4

```

1      E V O L V E S G G A G C L V Q P G R S
    GAA GTG CAG CTG CTG GAG TCT GGG CGA GCC TTG GTA CAG CCT GGC AGG TCC

52     L R L S C A A S G F T F D CDR1
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG

103    H W V R Q A P G K G L E W V S CDR2
    CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GCC CTG GAG TGG CTC TCA GGT ATT

154    T W N S G G I G Y A D S V K G R F
    ACT TGG AAT AGT GGT GGC ATA GGC TAC GCG GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

205    T I S R D N A A K N S L Y L Q M N S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256    L R A E D T A L Y Y C A K CDR3
    CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCC TTG TAT TAC TGT GCA AAA GAT AGG TAT TAC

307    S S W L L F D N W G Q G I L V T V
    AGC AGT TGG CTC CTC TTT GAC AAC TGG GGC CAG GGA ATT CTG GTG ACC GTC

358    S S
    TCC TCA
  
```

도면16a

항-CD73 6E11-1 VK

V 절편: VK3 / A27
J 절편: JK3 / 3

1 E I V L T Q S P G T L S L S P G E
GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

52 R A T L S C R A S Q S V S S S Y L
AGA GGC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

103 A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G
GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

154 A S S R A T G I P D R F S G S
GCA TCC ACC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

205 G T D F T L T I S R L E P E D F A
GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

256 V Y Y C Q H Y G S S F T F G P G T
GTG TAT TAC TGT CAG CAT TAT GGT AGC TCA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC

307 K V D I K
AAA GTG GAT ATC AAA

도면16b

항-CD73 7A11-1 VH

V 절편 : VH3 / 3-09
D 절편 : D3 / 3-10
J 절편 : JH4 / 4

```

1      E V Q L V E S G G G L V Q T G R S
   GAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG ACT GGC AGG TCC

52     L R L S C A A S G F T F D Y A N
   CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG
                                     CDR1
103    H W V R Q A P G K G L E W V S D I
   CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC TCA GAT ATT
                                     CDR2
154    S W N S D I I I G Y A D S V K G R F
   AGT TGG AAT AGT GAT ATT ATA GGC TAT GCG GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

205    T I S R D N A A K N S L Y L Q M N S
   ACC ATC TCT AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256    L R A E D T A L Y Y C A K D I Y G
   CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCC TTG TAT TAC TGT GCA AAA GAT ATT TAT GGT
                                     CDR3
307    S G S S F F D Y W G Q G I L V T V
   TCG GGG AGT TCT TTT TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ATC CTG GTC ACC GTC

358    S S
   TCC TCA
  
```

도면17a

항-CD73 7A11-1 VK

V 절편: VK1 / L15
J 절편: JK5 / S

1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52 R V T I T C R A S Q Y I S S W L A
AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG TAT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R F S G S G
TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y H S Y P P T F G Q G T
TAT TAC TGC CAA CAG TAT CAT AGT TAC CCT CCC ACC TTC GGC CAA GGG ACA

307 R L E I K
CGA CTG GAG ATT AAA

도면17b

도면18

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA[REDACTED]SGFTFSNYGMHWVRQAPEGKLEWVAVILYDGSNKYYPPDSVKGRFTISR
DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSSWYPDSFDIWGQGTMTVSSASTKGPSYFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVYTVPSNFGTQTYTCNVDPDKPSNTKVDK
TVERRK[REDACTED]SVECPPCPAPPVAGPSVLEFPKPKDILMISRTPEVTCVVVDVSHIEDPEVKFNWYVDGVEVINAKTK
PREQYNSTYRVYSVLTVLIHQDWLNGKEYKCKVSNKALH[REDACTED]SSEKTIISKAKGQPREPOVYITLPPSRHEMTKNQ
VSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTPVPLDSGSHFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN
HYTQKSLSPG

미충표시 없음 : VH

CDR1, 2 및 3

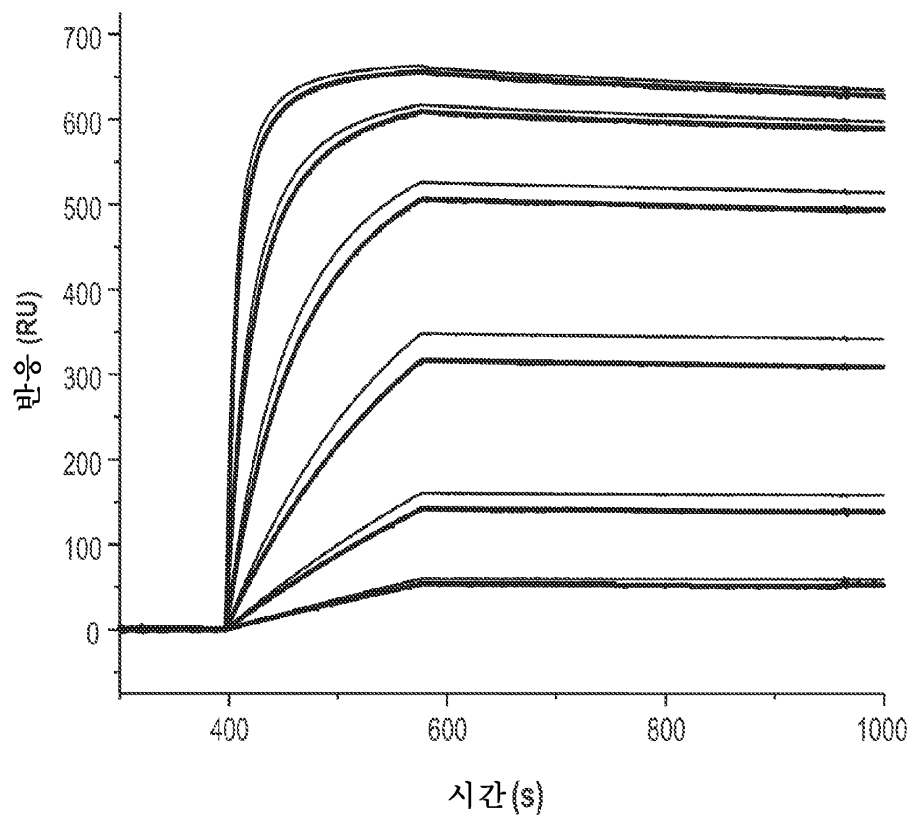
CH1

한지

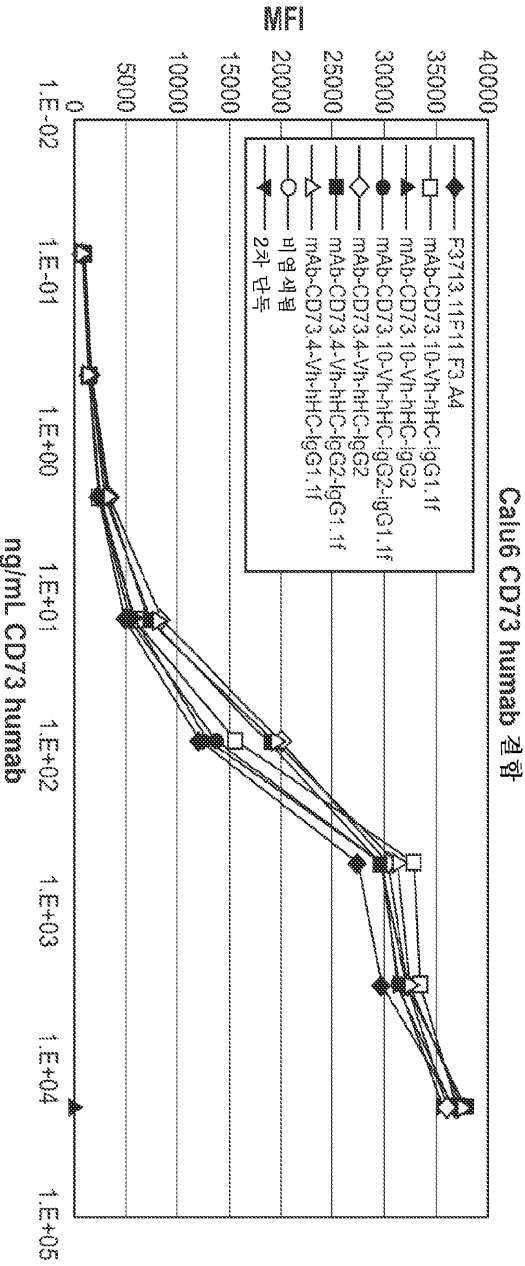
CH2

CH3

도면19

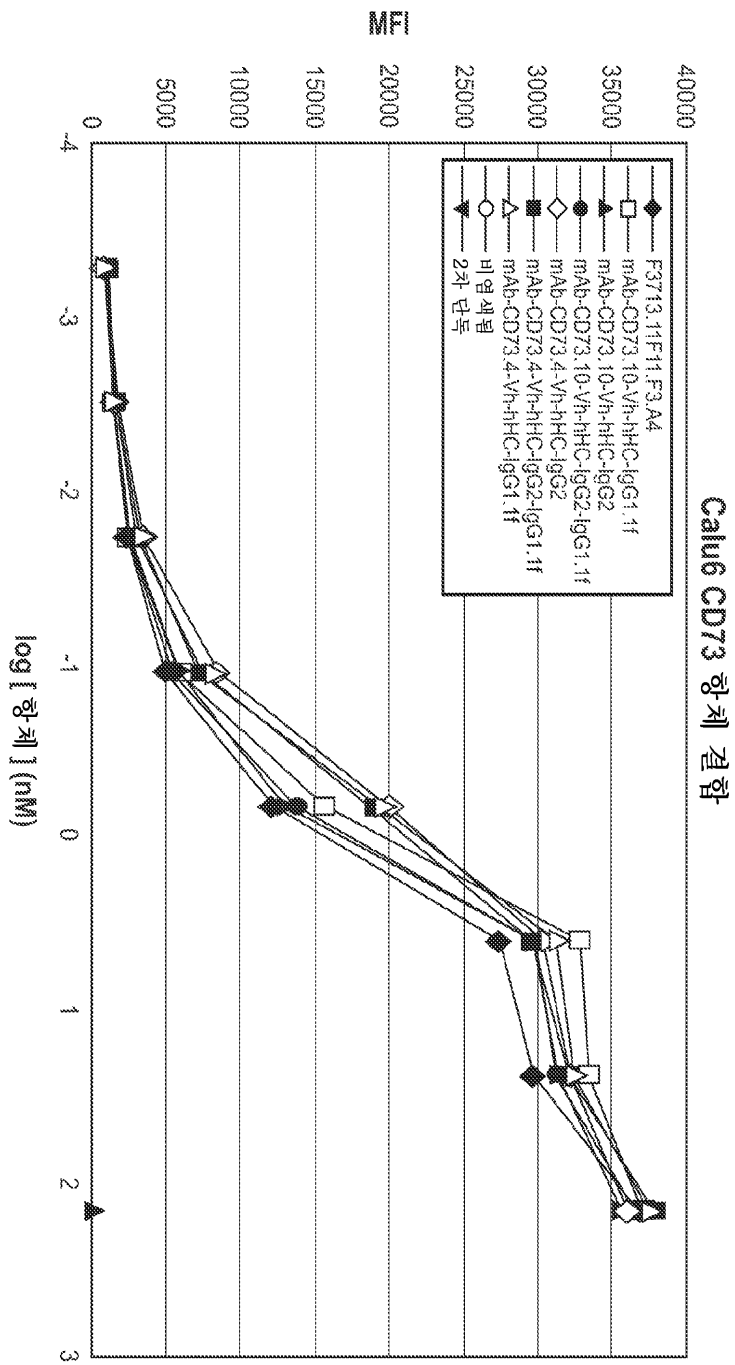


도면20aa

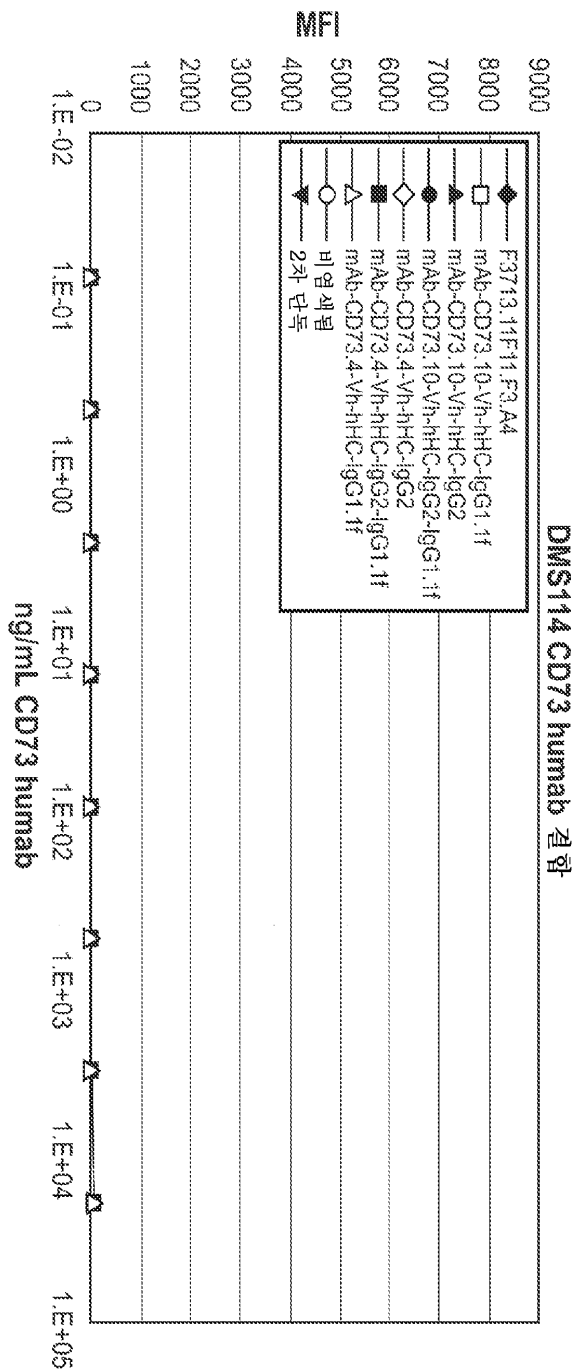


	ng/mL	20000	3333.33	555.56	92.59	15.43	2.57	0.43	0.07	Kd (ng/mL)
F3713.11F11.F3.A4		36500	29700	27400	12100	4828	2253	1293	798	188.18
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f		36900	33400	32800	15600	5598	2272	1506	822	126.85
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2		35700	31200	29600	13000	5860	2310	1316	843	162.27
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		36500	31300	30000	13600	5143	2383	1192	708	156.46
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2		37400	32000	30500	19800	8250	3176	1810	1148	82.57
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		37700	32000	29700	18500	7275	2858	1732	1076	96.41
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f		36000	32400	31300	18800	7315	3104	1633	793	85.00
비염색셀		-8.27								
2차 단독		30.3								

도면20ab

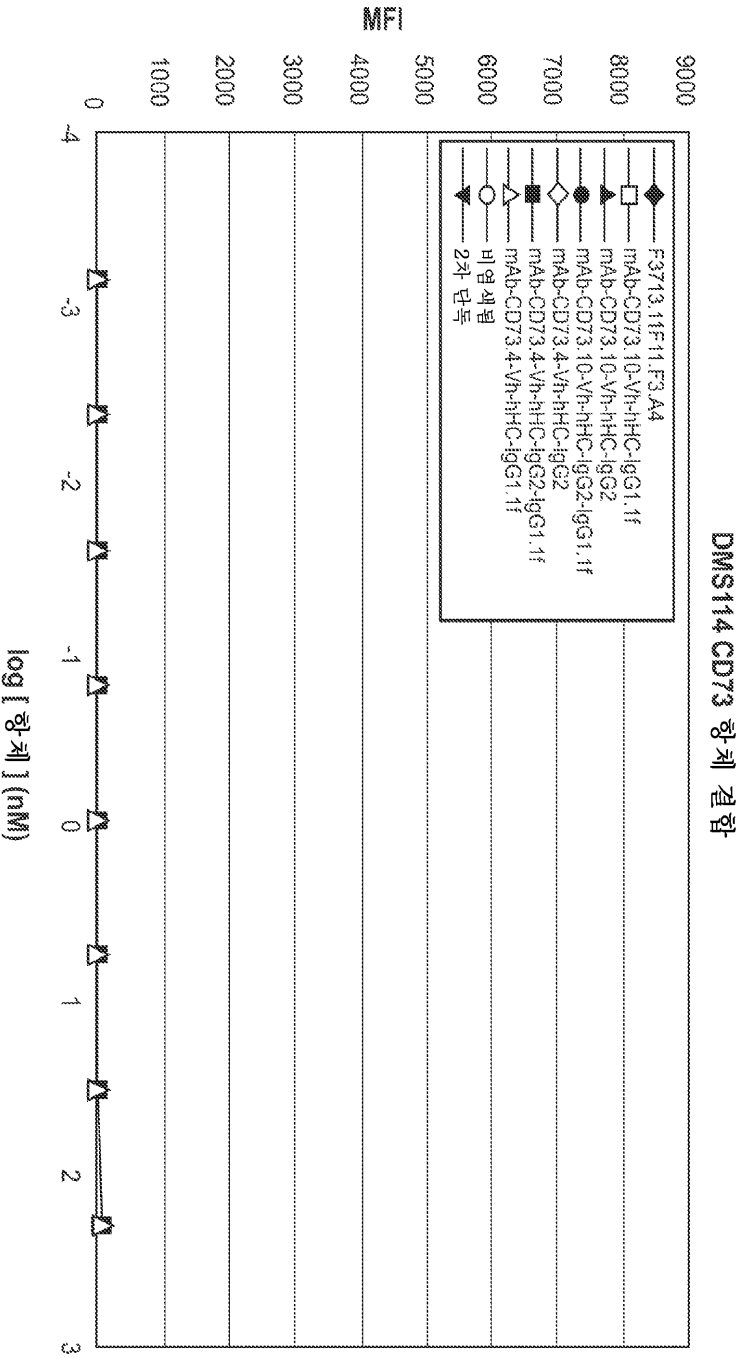


도면20ba

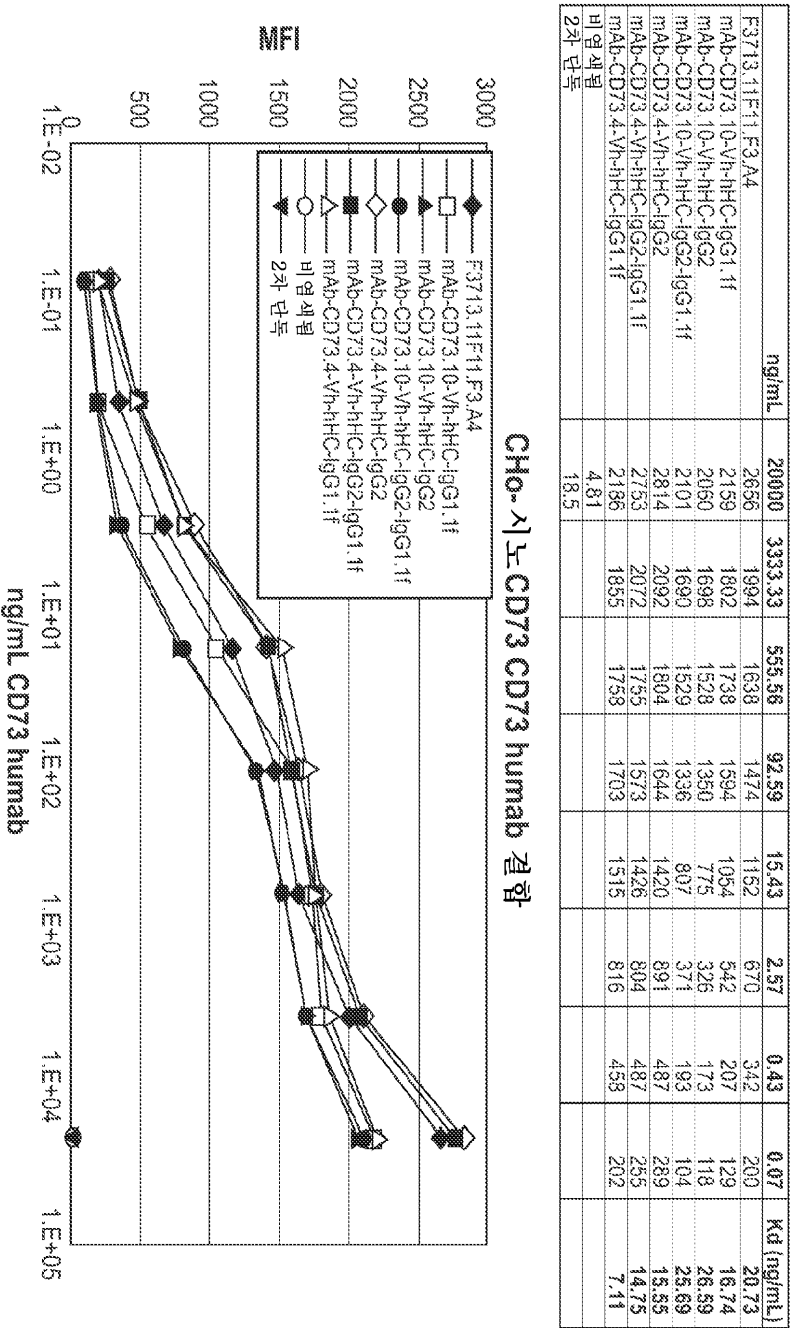


	ng/mL	20000	3333.33	555.56	92.59	15.43	2.57	0.43	0.07
F3713.11F11.F3.A4		96.2	37.6	29.7	30.2	31.3	20.9	30.7	23.1
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f		59.2	33.5	30.4	29.1	25.6	20	25.4	20.8
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2		58.1	27.8	28.2	31.4	31	20.5	23.8	21.4
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		56.6	35.5	29.1	23.2	29.5	23.6	23.9	23.2
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2		132	40.9	35.7	25.9	29	20.8	26	18.6
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		129	36.5	23.8	24.7	23.1	19.2	26.4	21.9
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f		96.6	48.1	28.4	28.3	28.2	25.3	25.7	21.4
비결합제		0.378							
2차 단독		39.5							

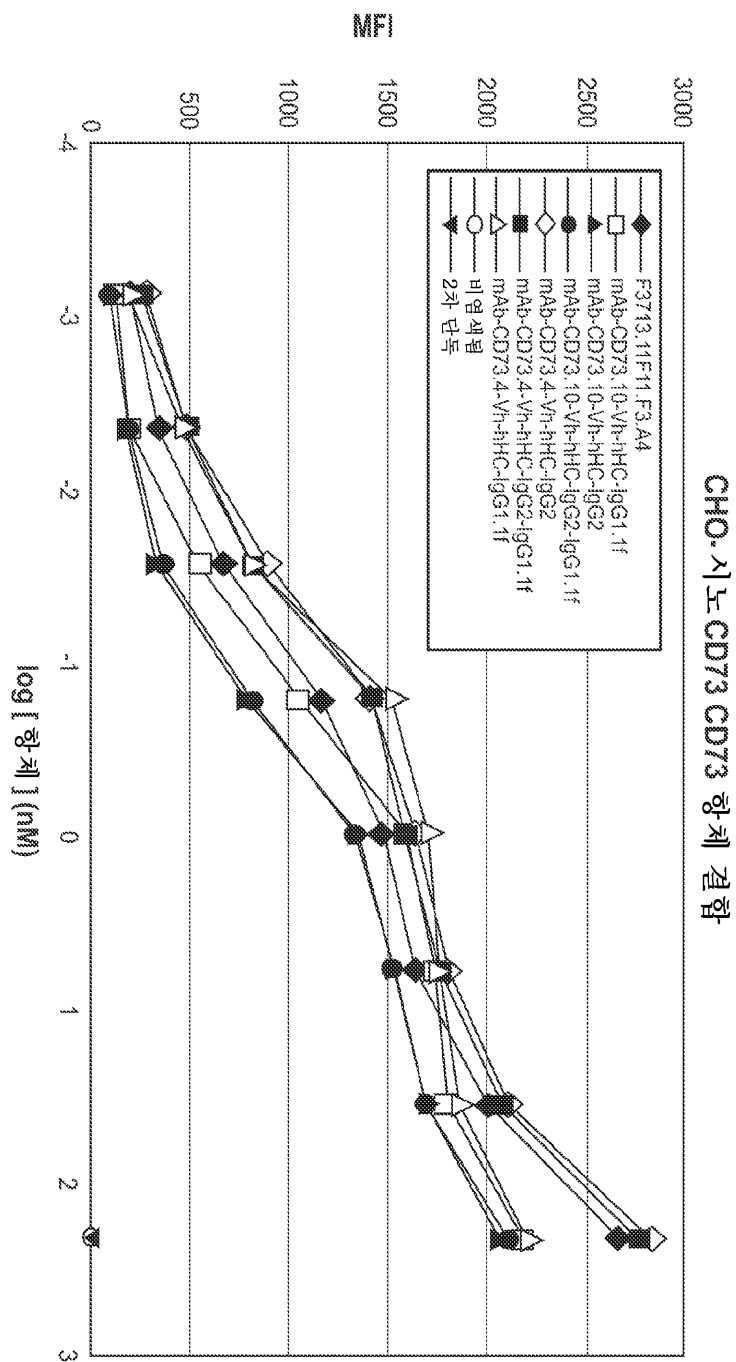
도면20bb



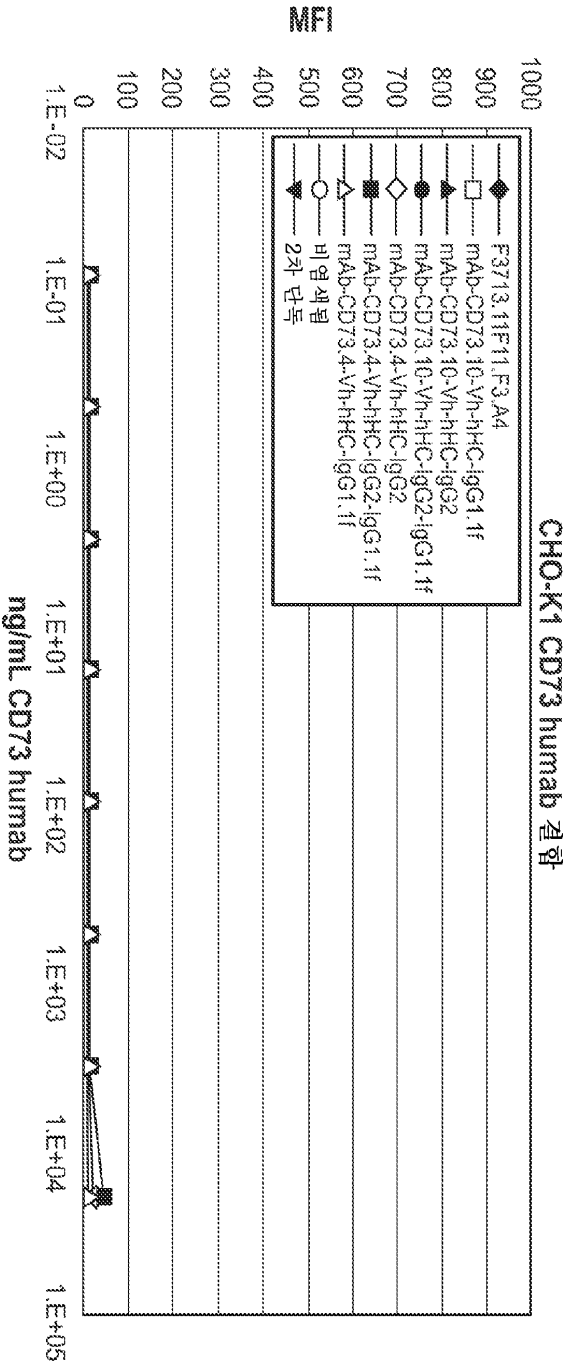
도면20ca



도면20cb

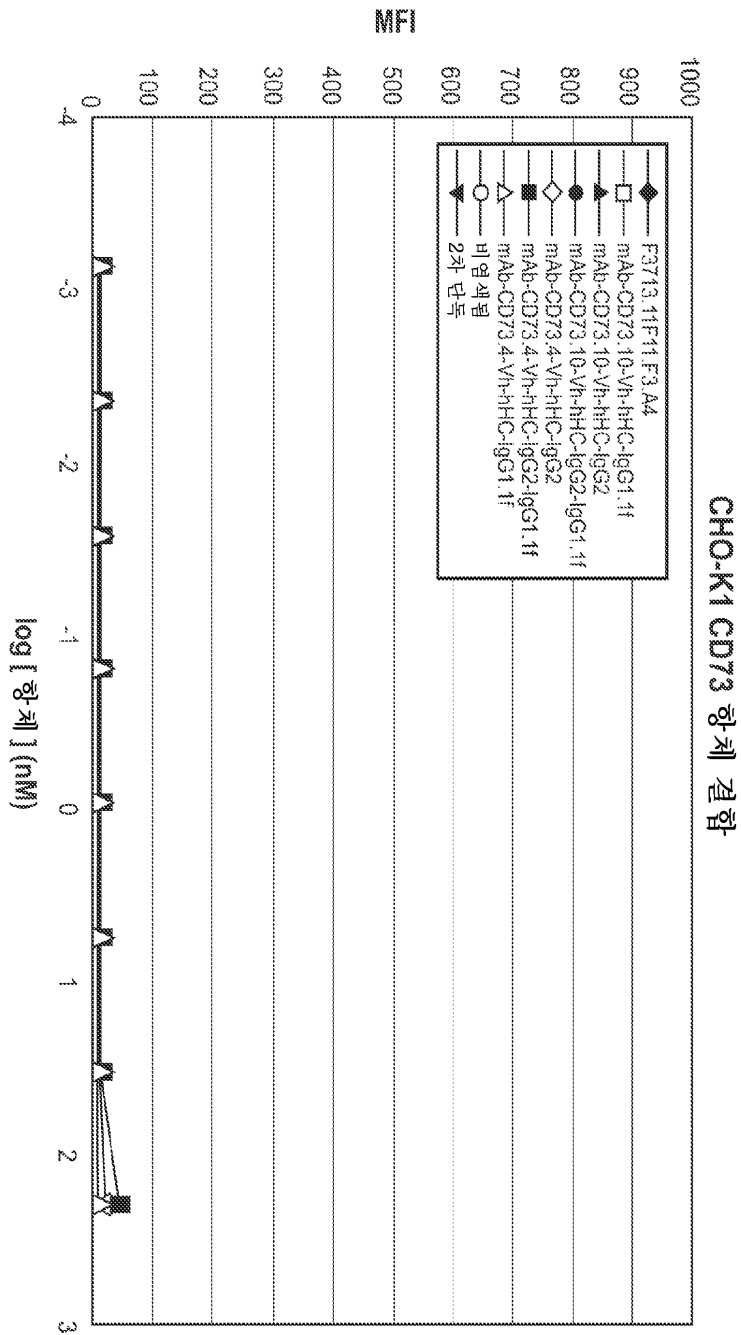


도면20da

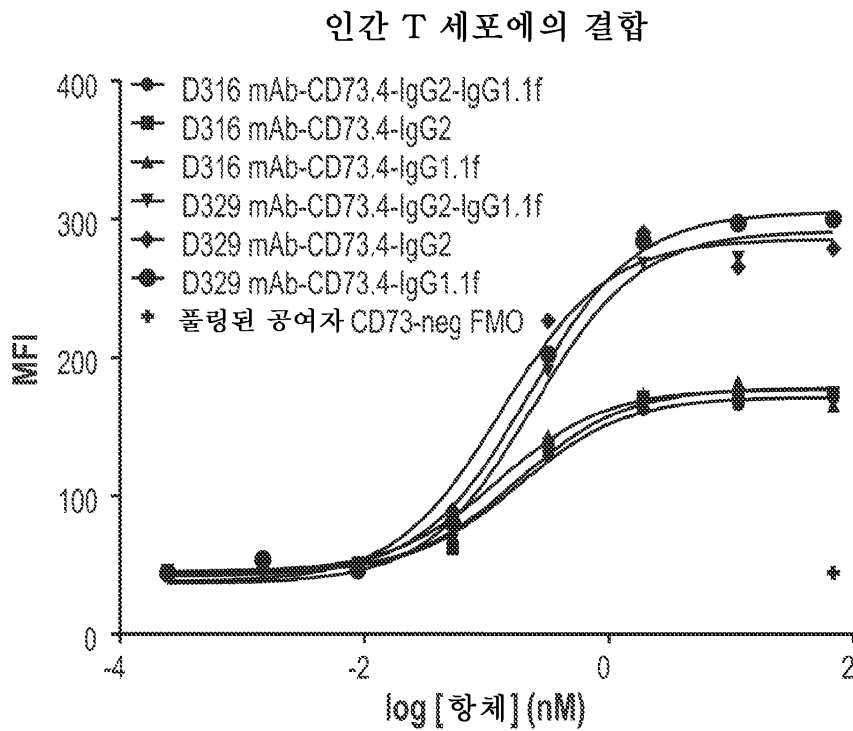


	ng/mL	20000	3333.33	555.56	92.59	15.43	2.57	0.43	0.07
F3713.11F11.F3.A4		22.2	15.4	15.9	13.9	14.1	17.3	14.7	17.1
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f		21.6	20.4	15.4	16.5	12	13.5	10.3	18.9
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2		17.9	12.9	10.5	14	13.9	17.9	15.1	7.57
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		13	14.7	13.2	14.4	10.9	11.6	14.5	14.9
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2		42.6	15	13.3	9.42	9.74	16.7	11.3	9.5
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		44.6	10.9	11.7	8.92	7.34	8.08	12.2	12.9
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f		17.5	12.5	11.1	14.8	15.6	13.3	7.81	6.31
비염색된 2차 단독		6.85	12.7						

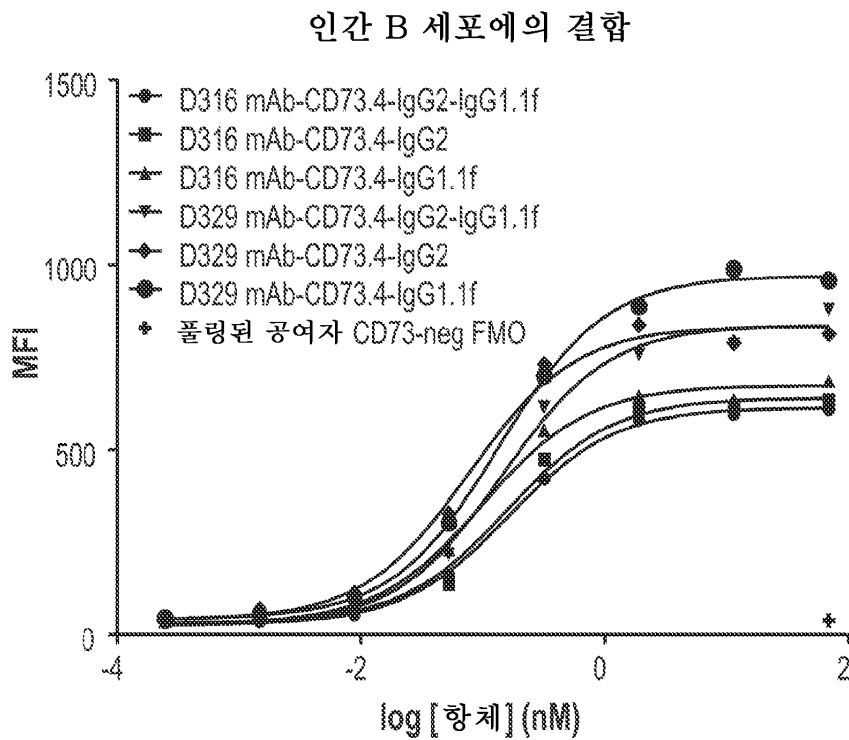
도면 20db



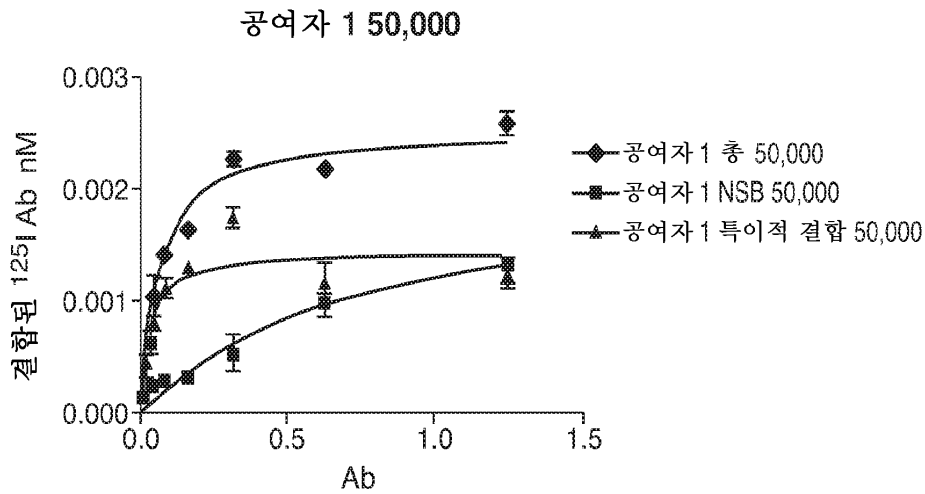
도면20e



도면20f



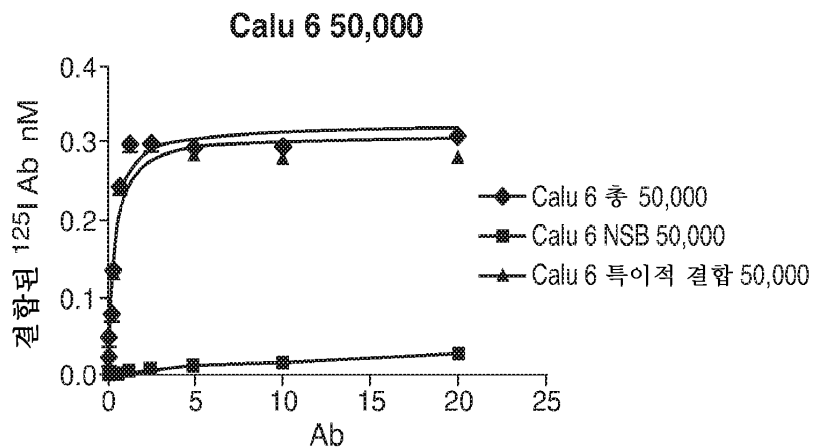
도면20g



1개 부위 - 특이적 결합	
최적 피트 값	
Bmax	0.001471
Kd	0.02852

세포당 수용체
 $= B_{max} (6e 10) / \text{웰당 세포}$
 $= 0.00147(6e 10) / 50000$
 $= 1764$

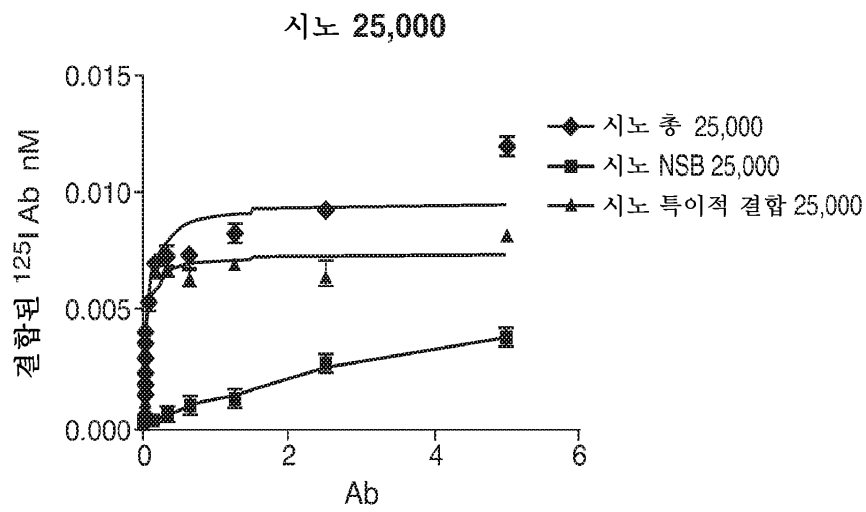
도면20h



	Calu 6 특이적 결합 50,000
1개 부위 - 특이적 결합	
최적 피트 값	
Bmax	0.3116
Kd	0.3181

세포당 수용체
 $= B_{max} (6e 10) / \text{웰당 세포}$
 $= 0.3116(6e 10) / 50000$
 $= 373,920$

도면20i



1개 부위 - 특이적 결합	
최적 피트 값	
Bmax	0.007366
Kd	0.04000

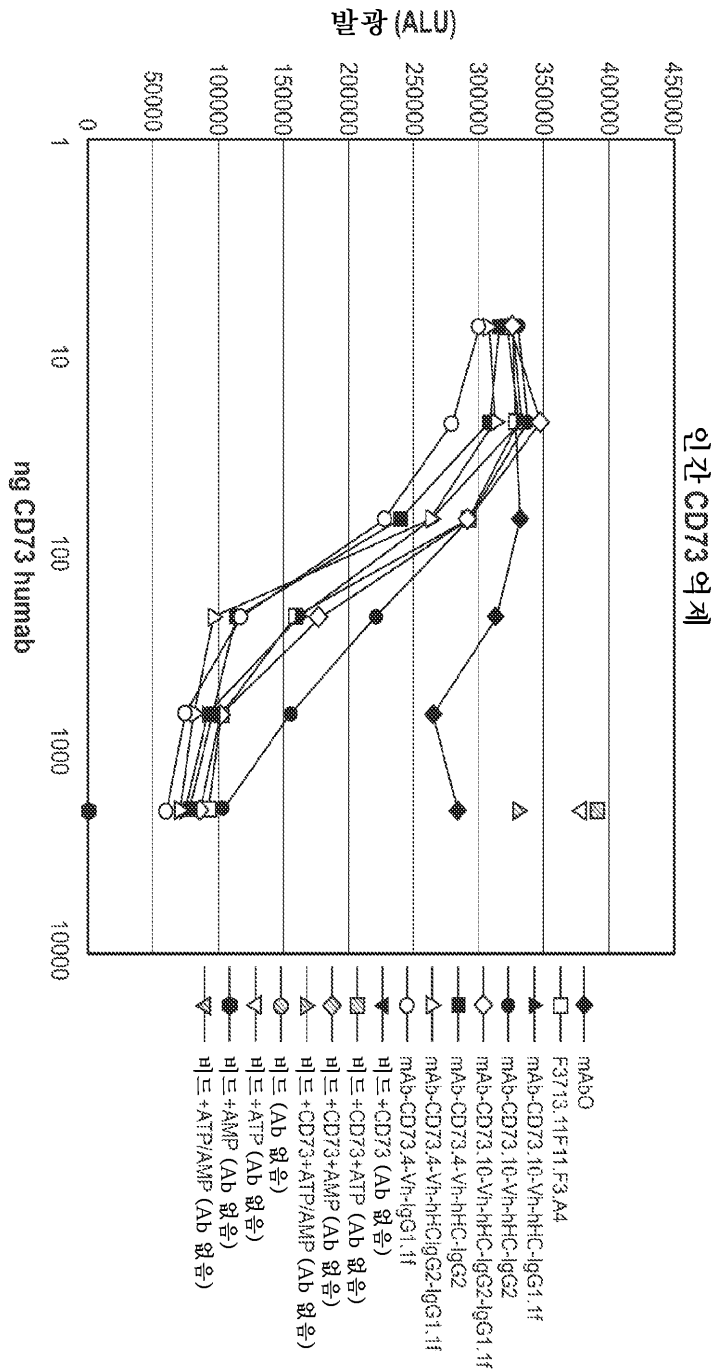
세포당 수용체:

= Bmax (6e 10)/웰당 세포

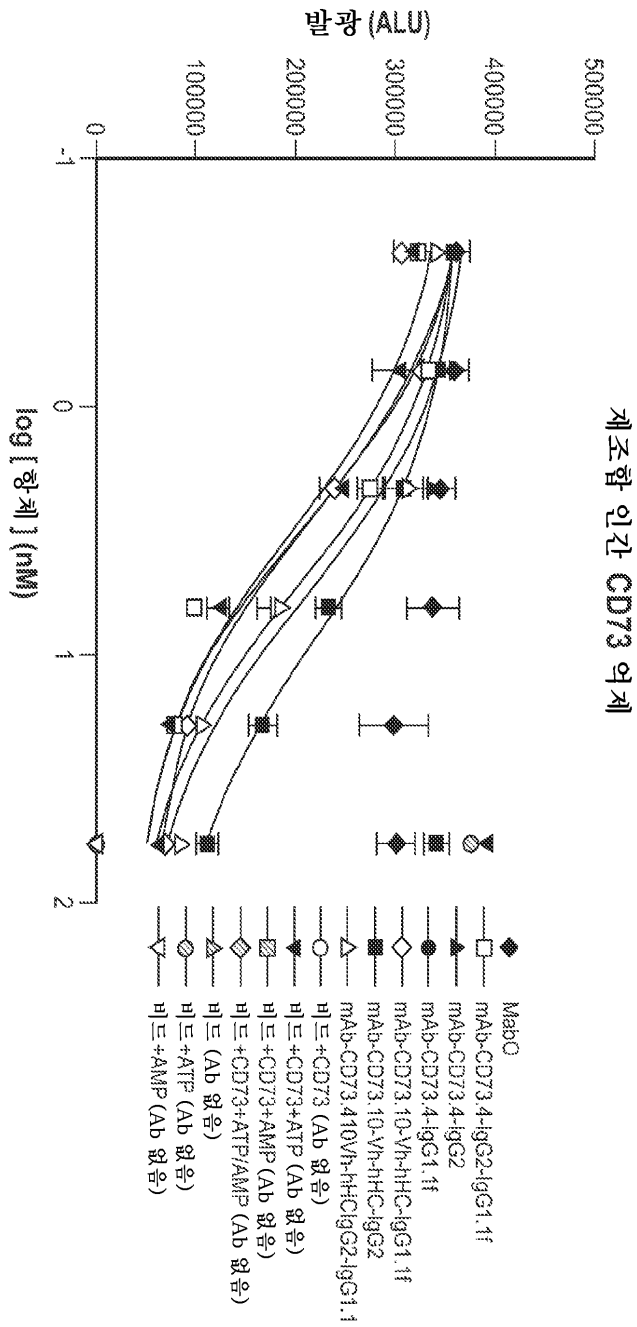
= 0.007(6e 10)/25000

= 168,000

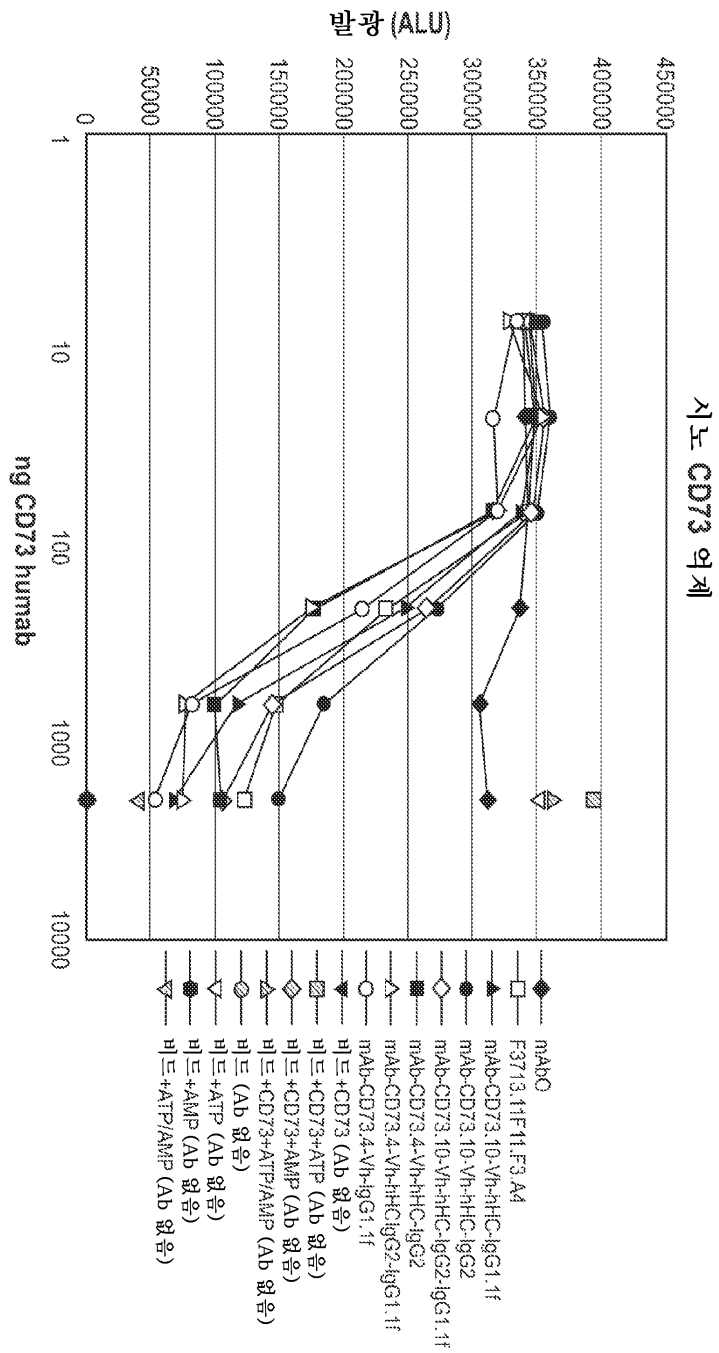
도면21aa



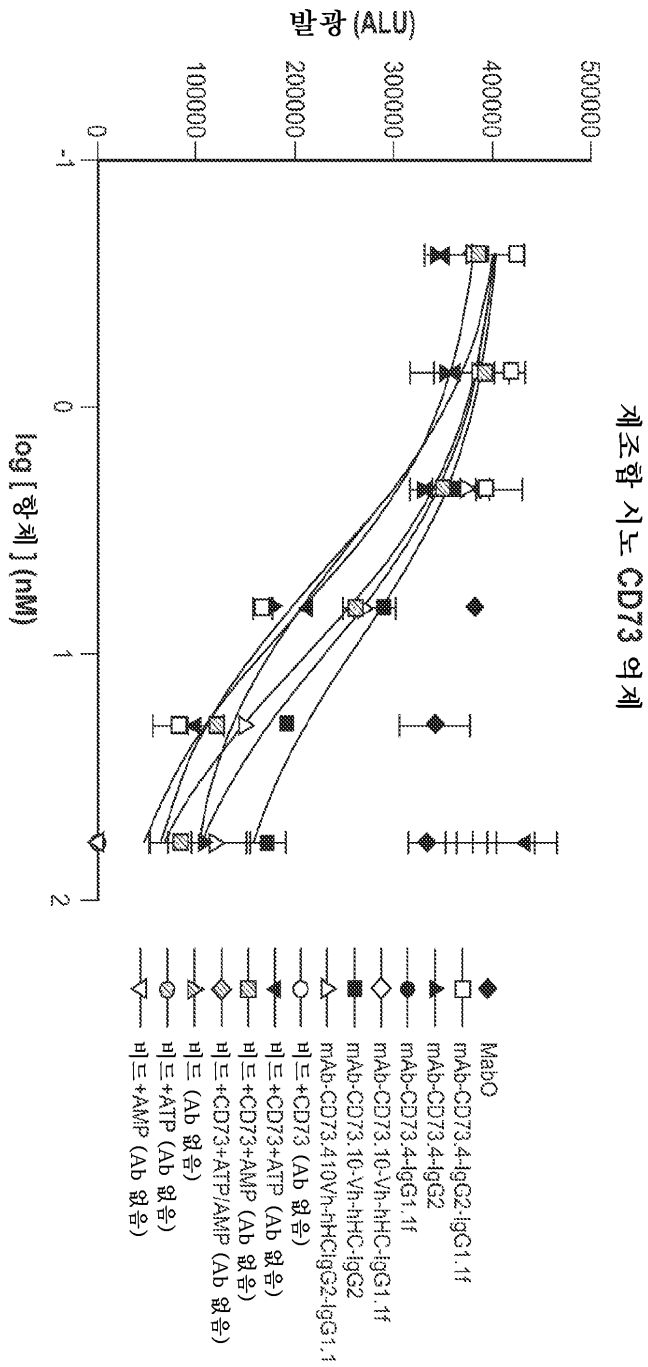
도면21ab



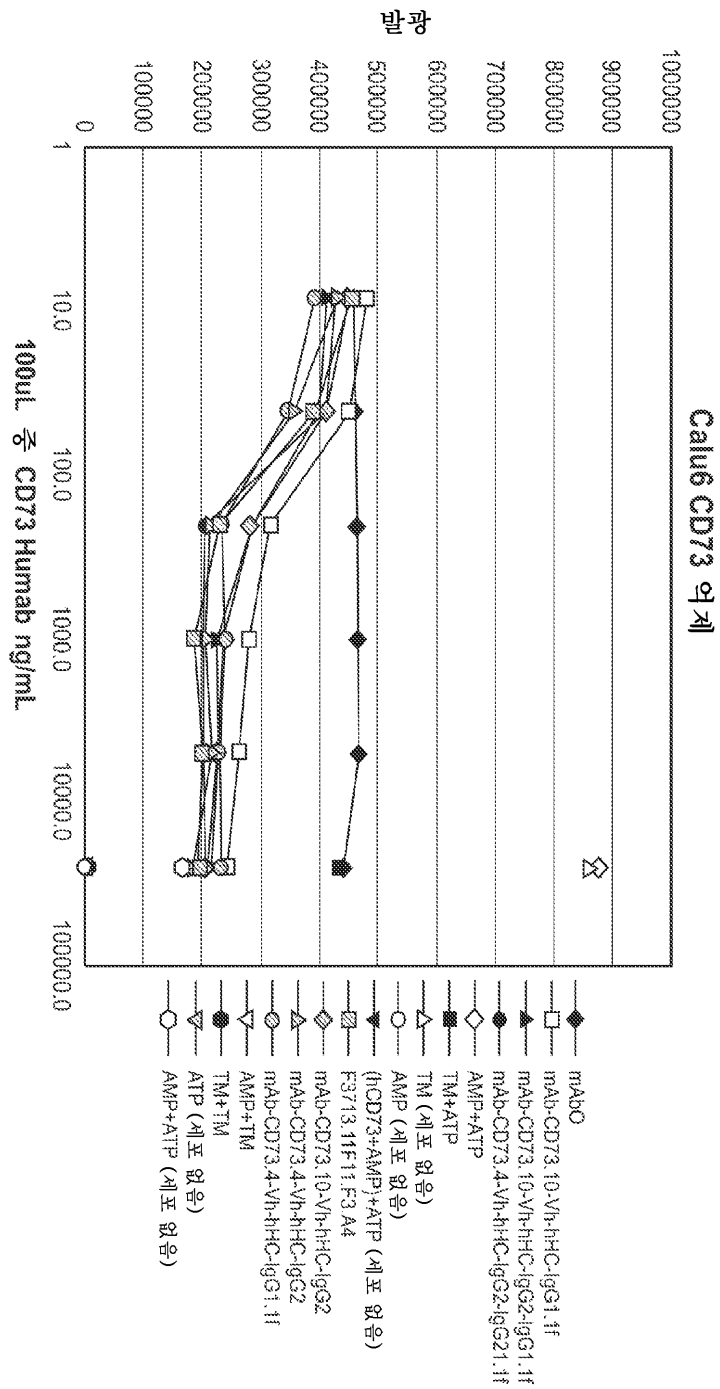
도면21ba



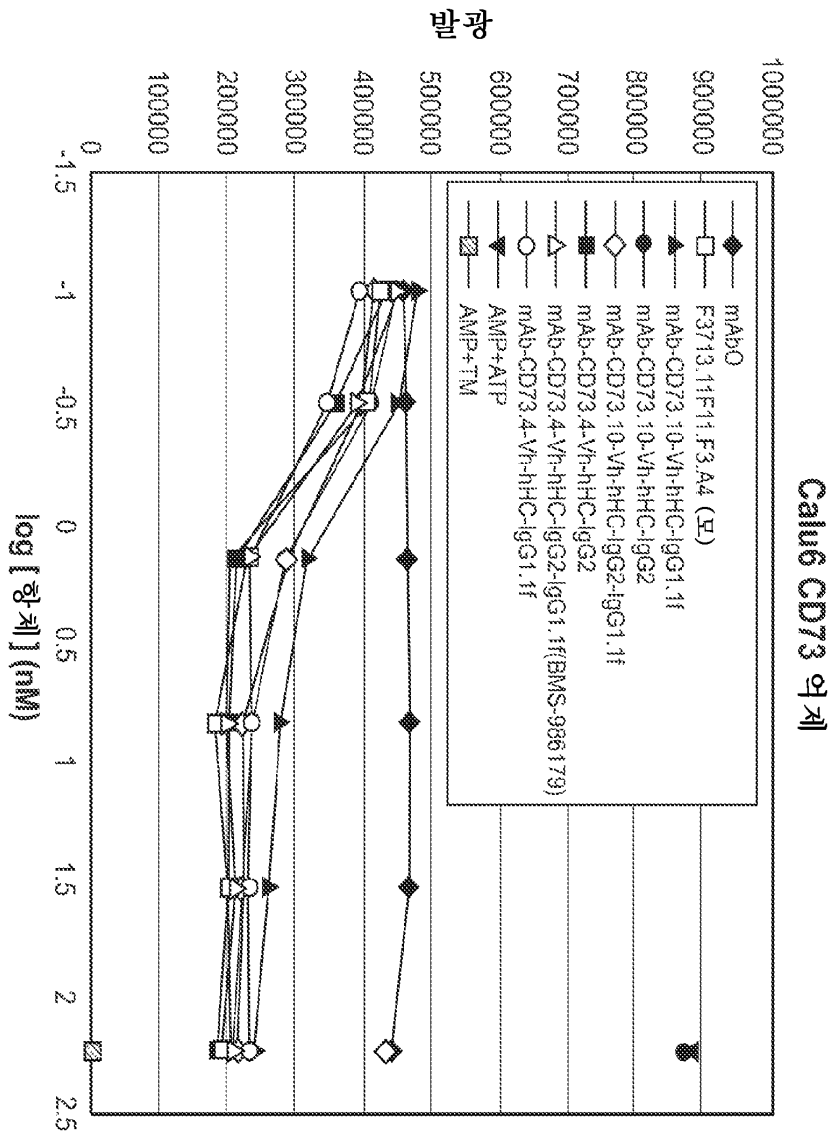
도면21bb



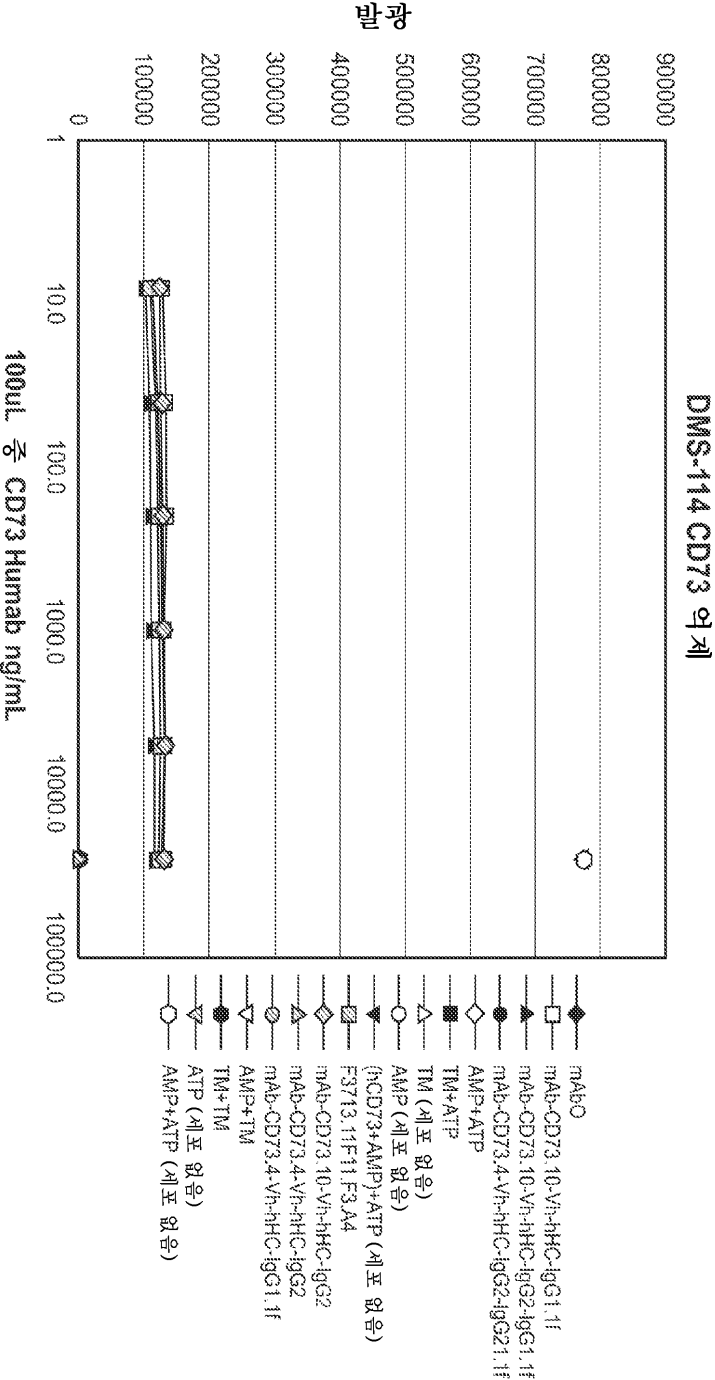
도면22aa



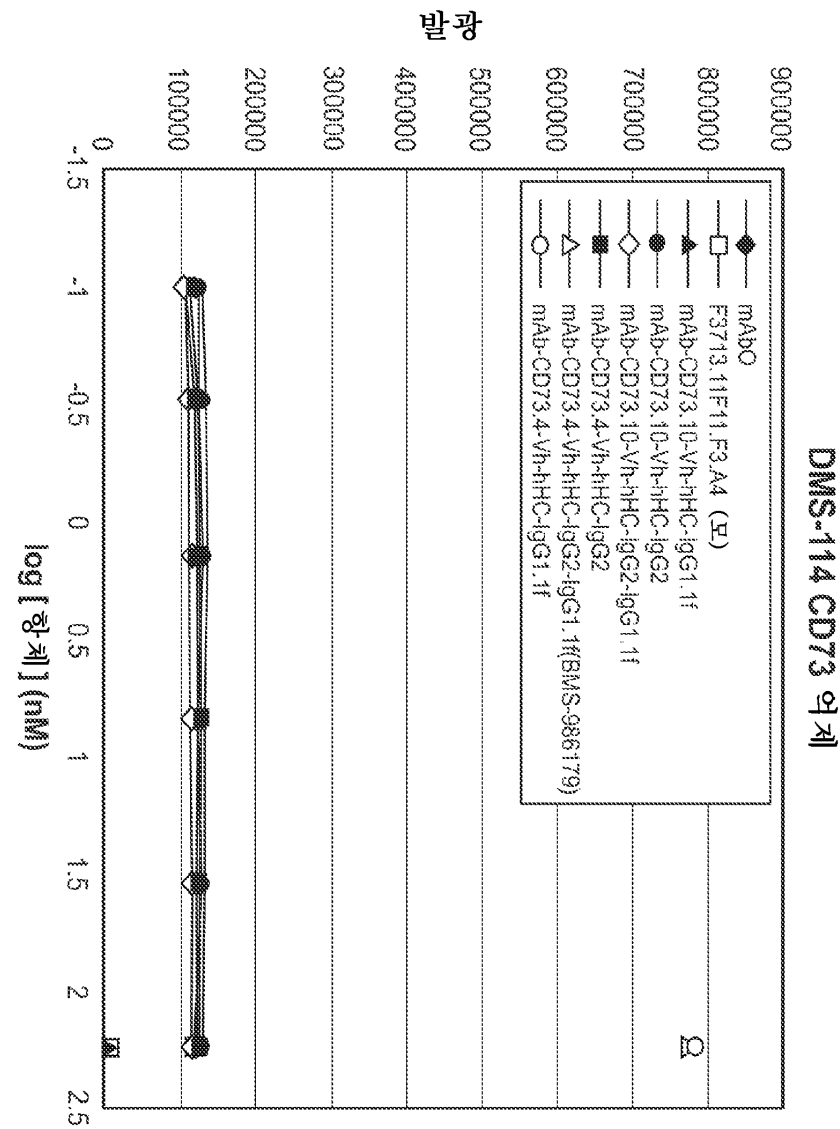
도면22ab



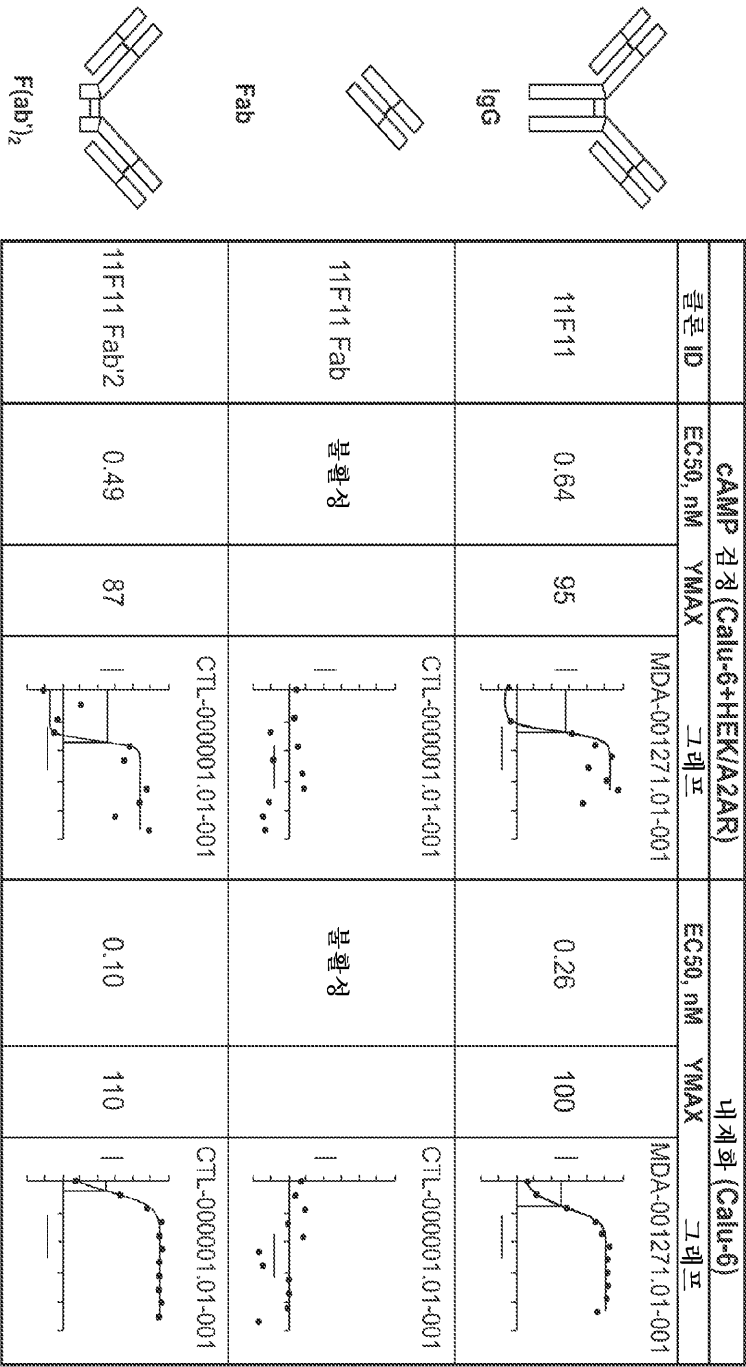
도면22ba



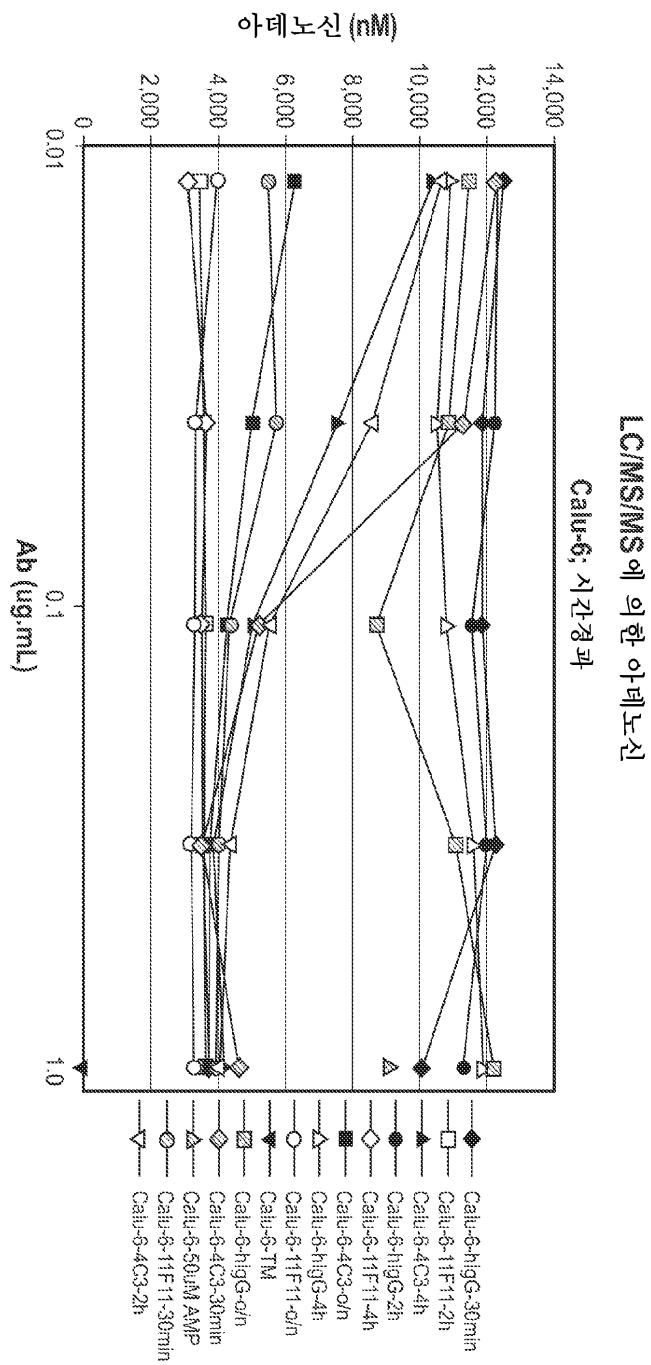
도면22bb



도면22c

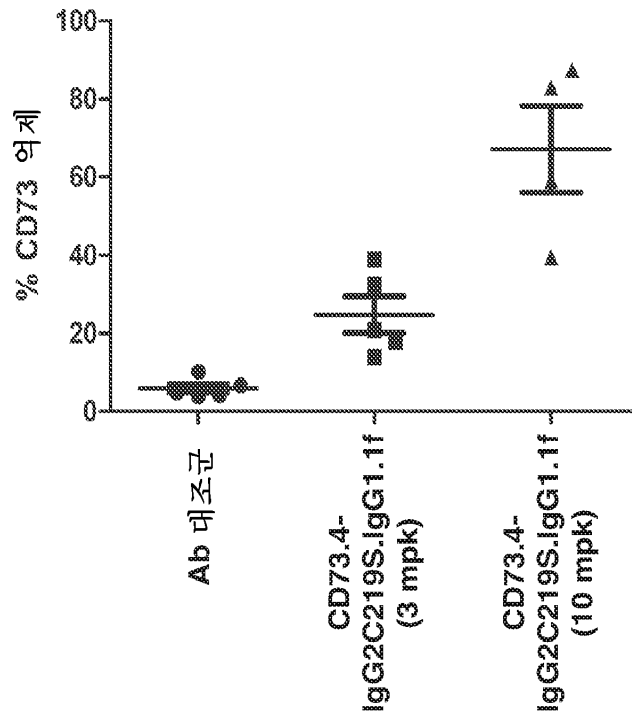


도면22d



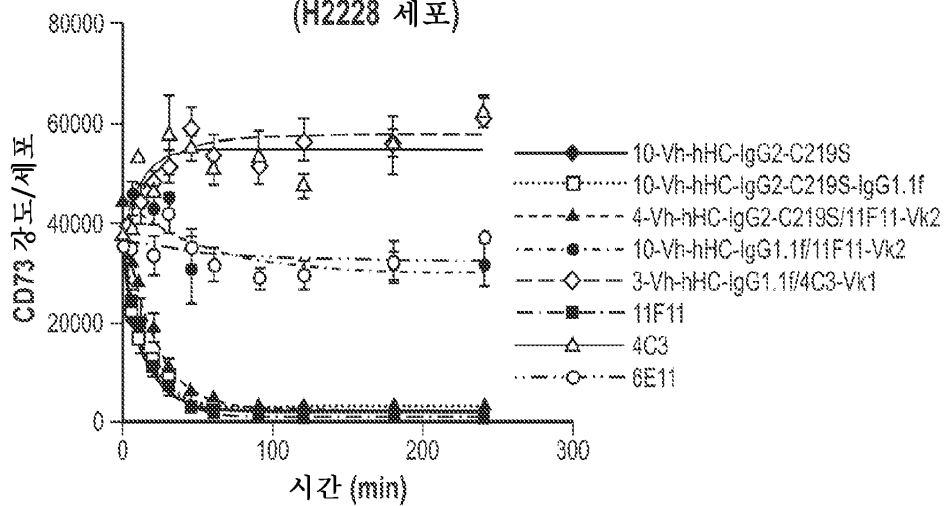
도면22e

계내 CD73 검정 % CD73 억제

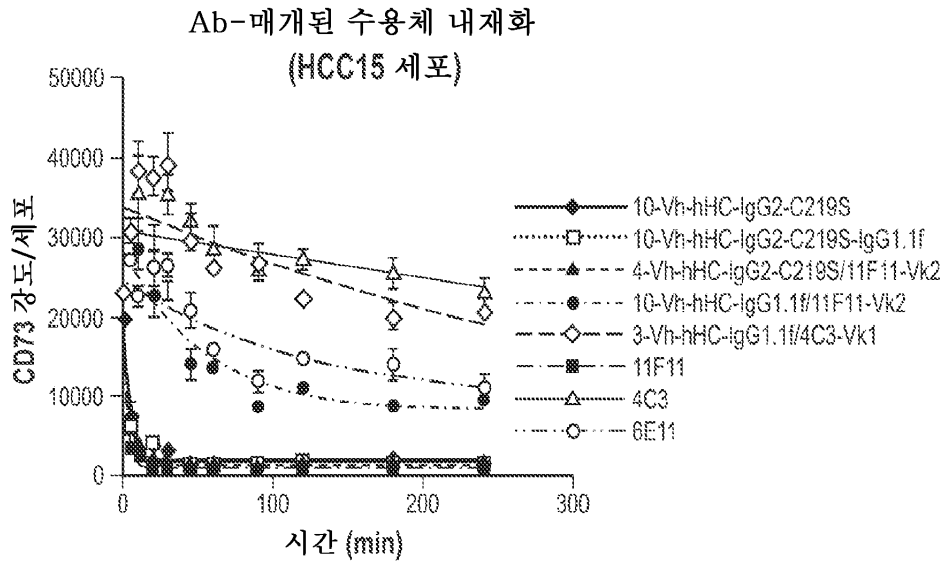


도면23a

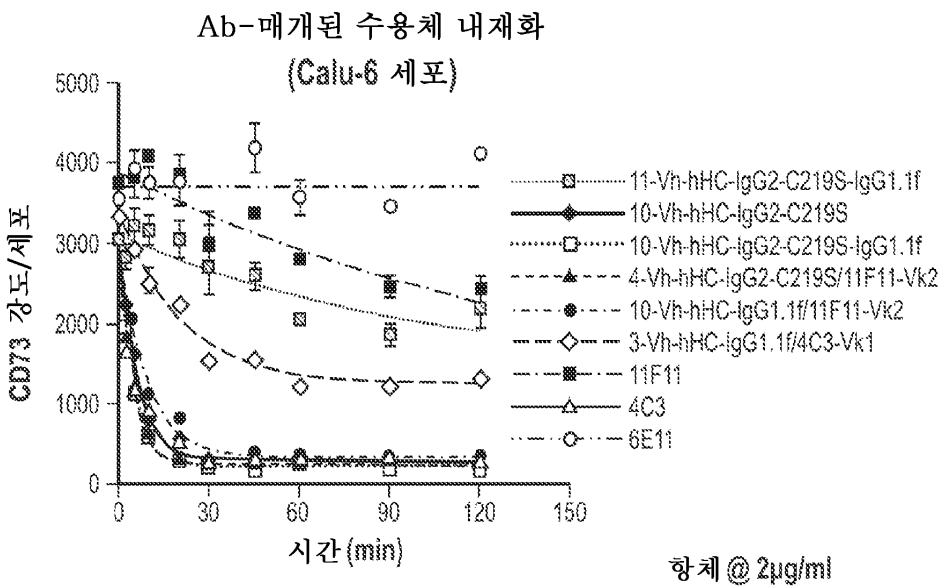
Ab-매개된 수용체 내재화 (H2228 세포)



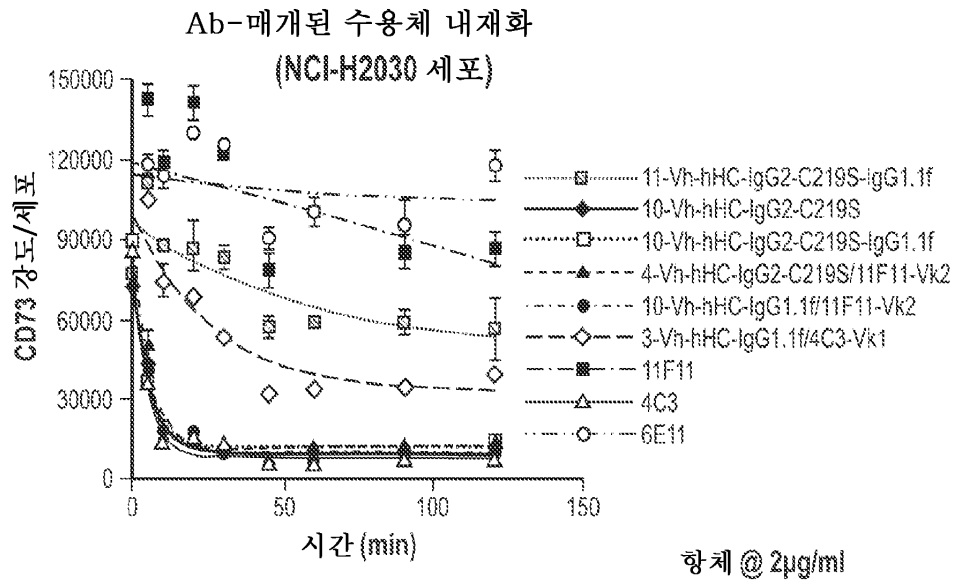
도면23b



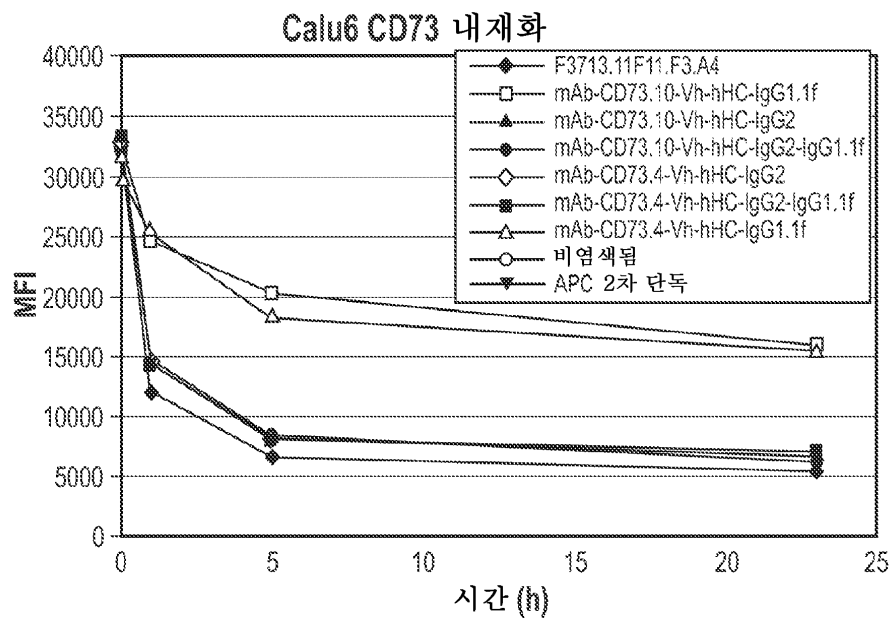
도면23c



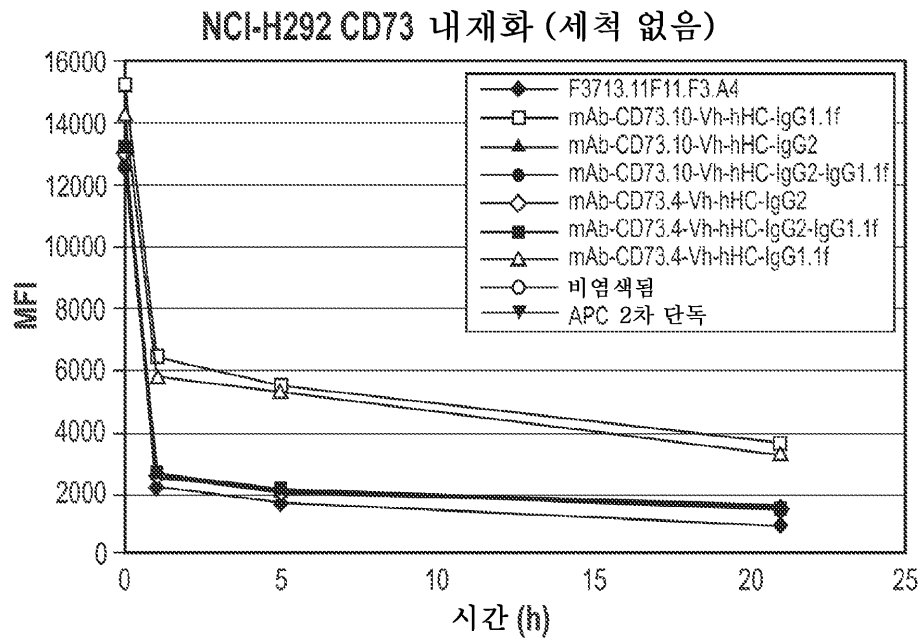
도면23d



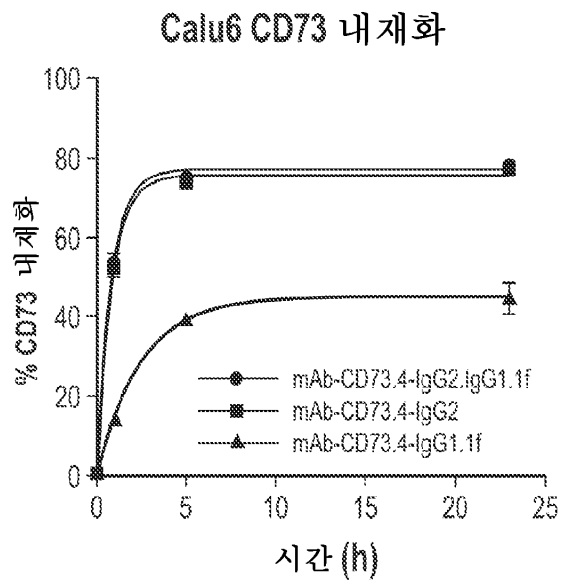
도면23e



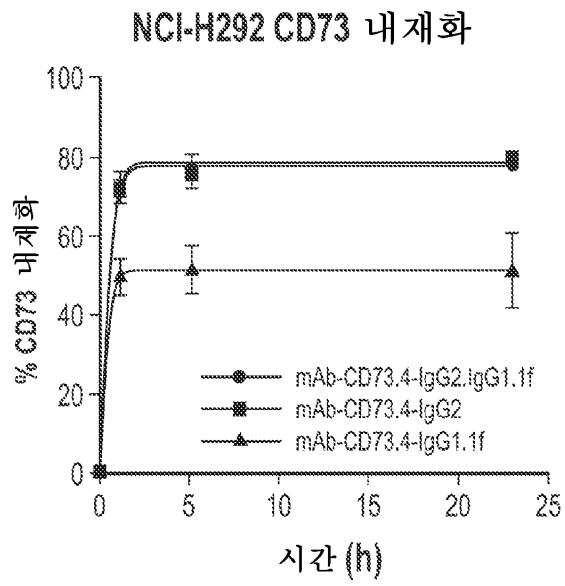
도면23f



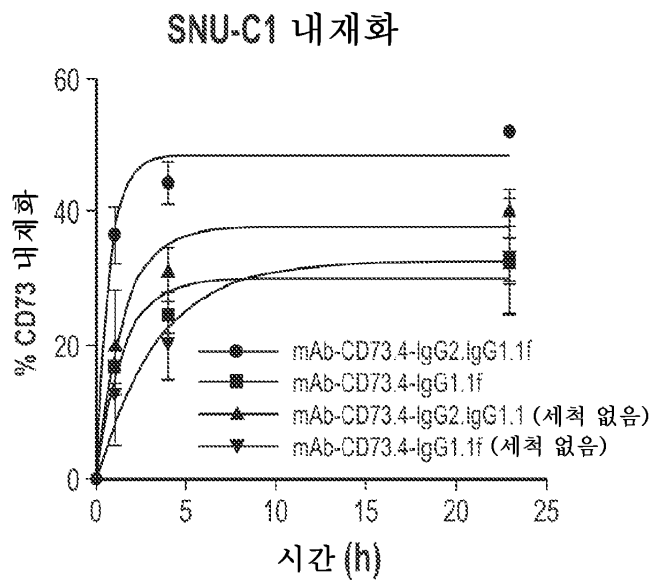
도면23g



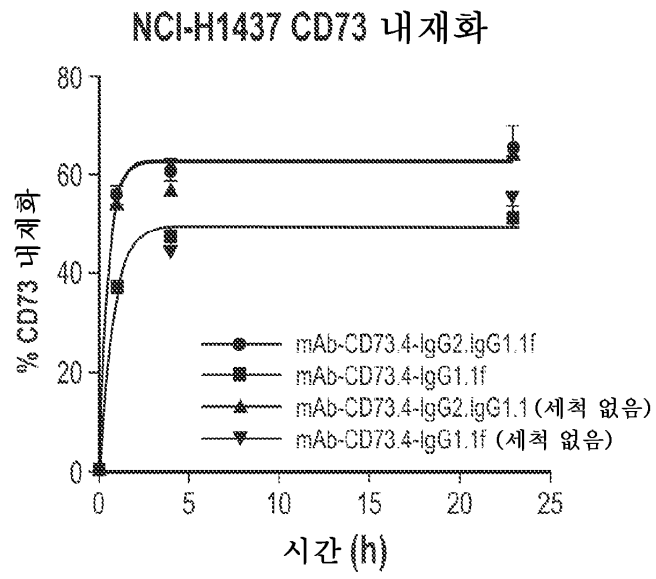
도면23h



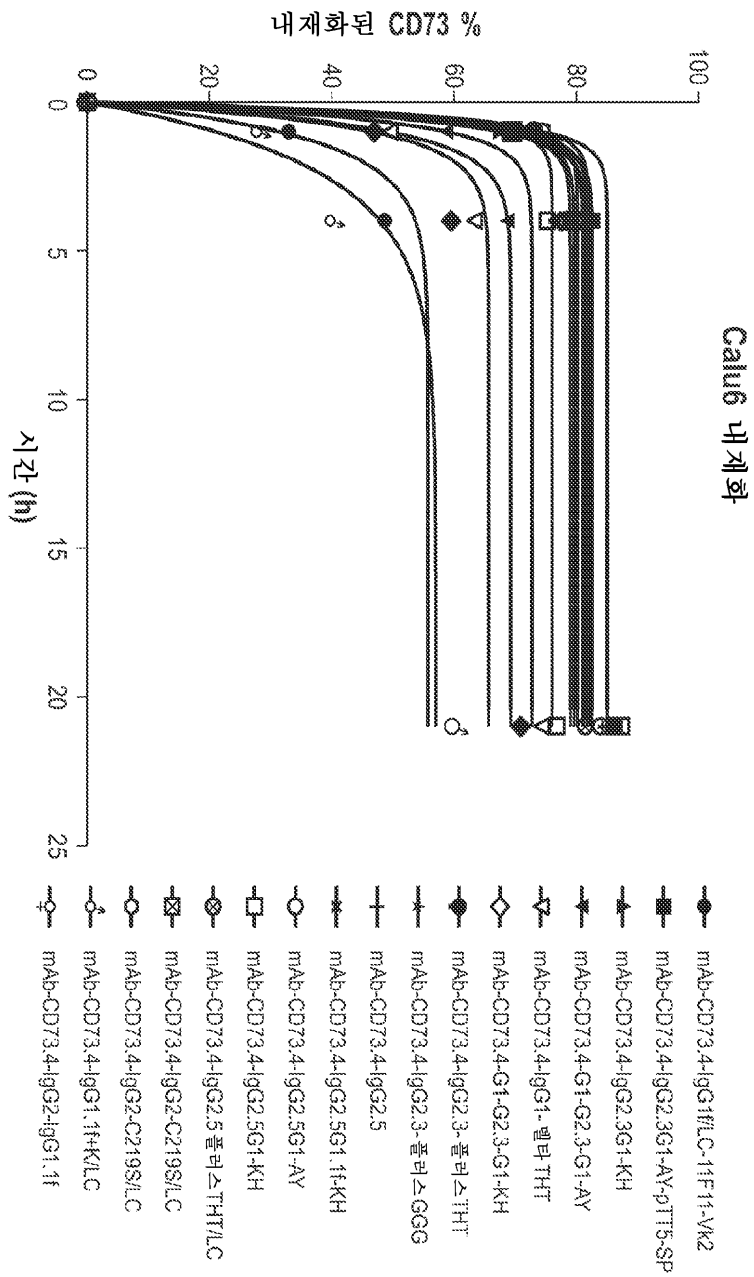
도면23i



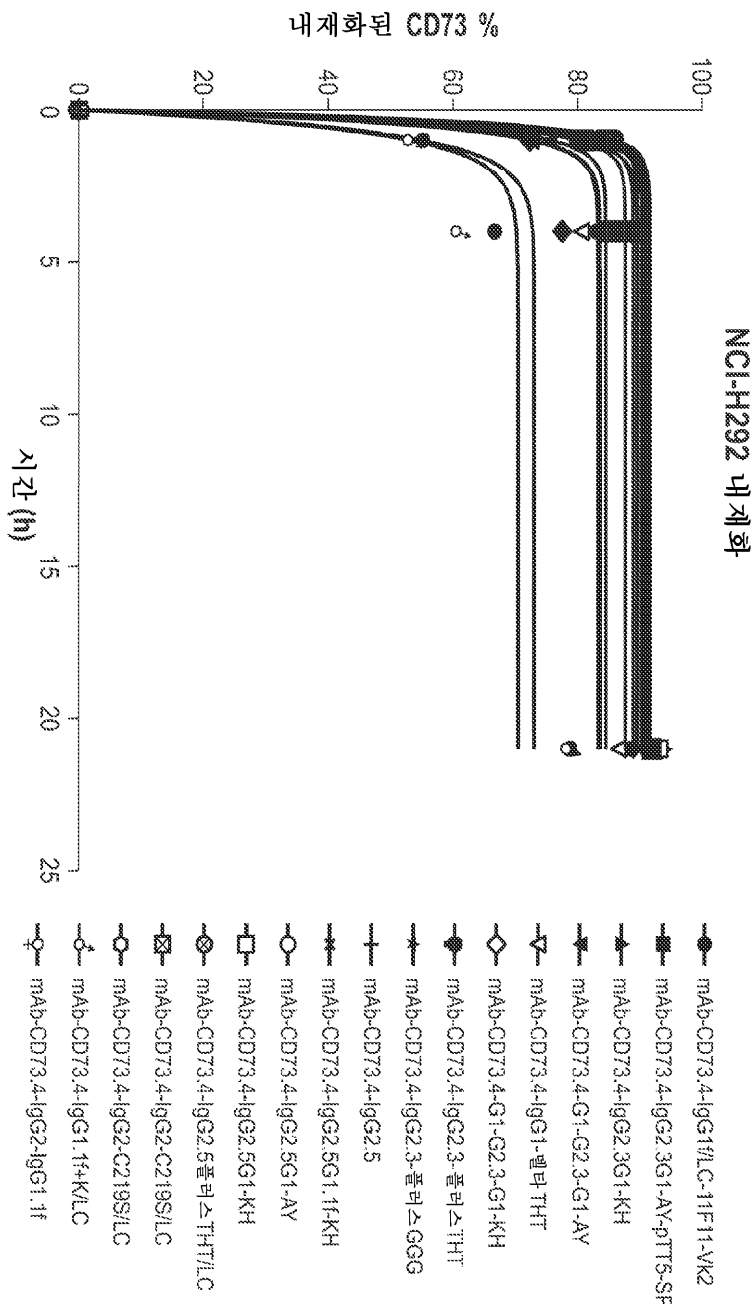
도면23j



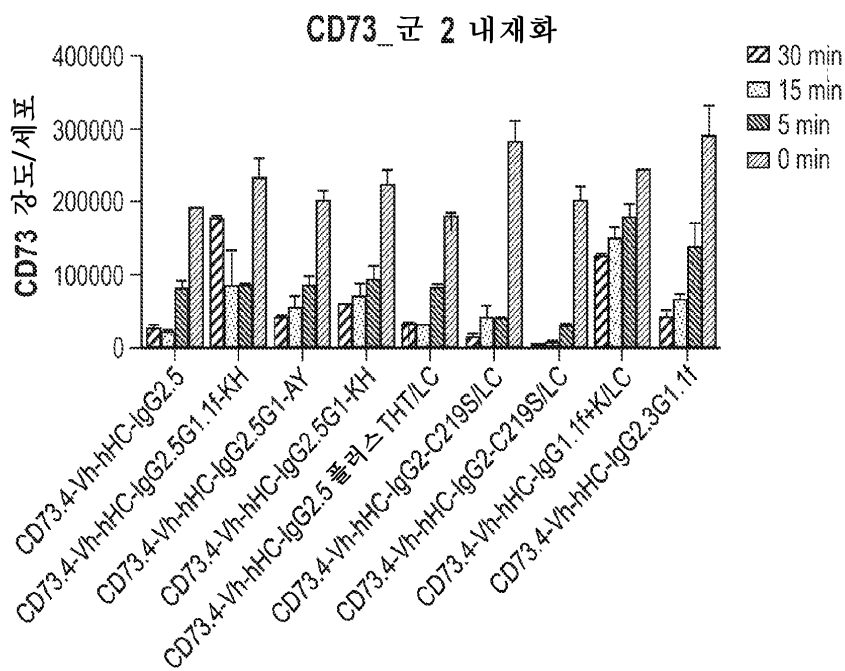
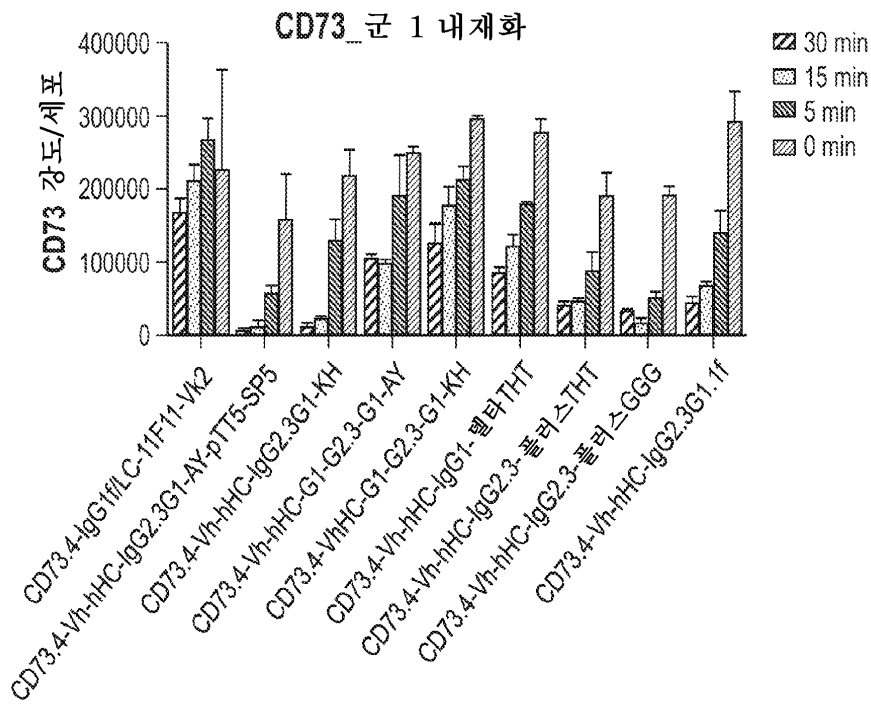
도면23k



도면231



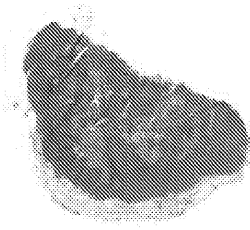
도면 23m



도면24a

대조군 mAb 처리된 동물, 처리 후 제4일에 수거됨:

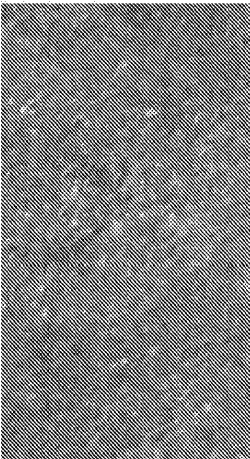
1x



5x



10x



도면24b

항-CD73 처리된 동물, 처리 후 제1일에 수거됨:

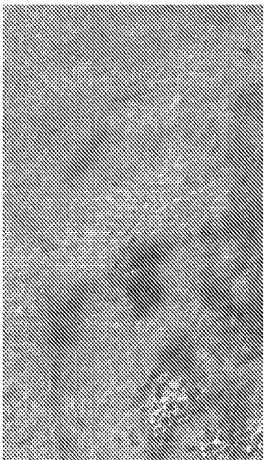
1x



5x



10x



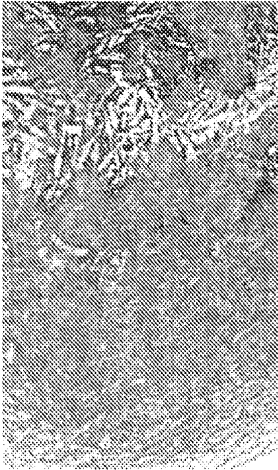
도면24c

항-CD73 처리된 동물, 처리 후 제2일에 수거됨:

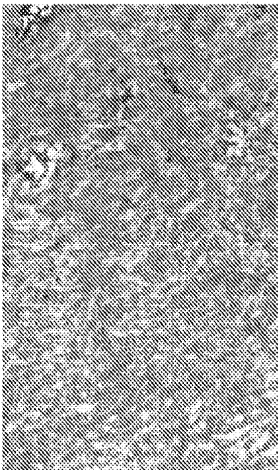
1x



5x



10x



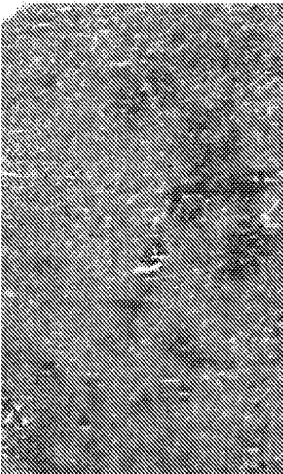
도면24d

항-CD73 처리된 동물, 처리 후 제3일에 수거됨:

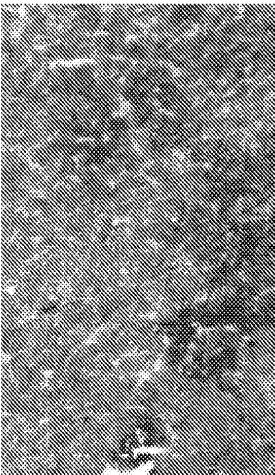
1x



5x



10x



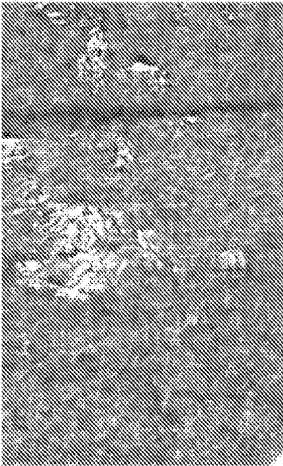
도면24e

항-CD73 처리된 동물, 처리 후 제7일에 수거됨:

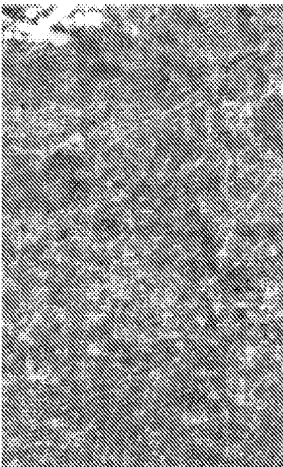
1x



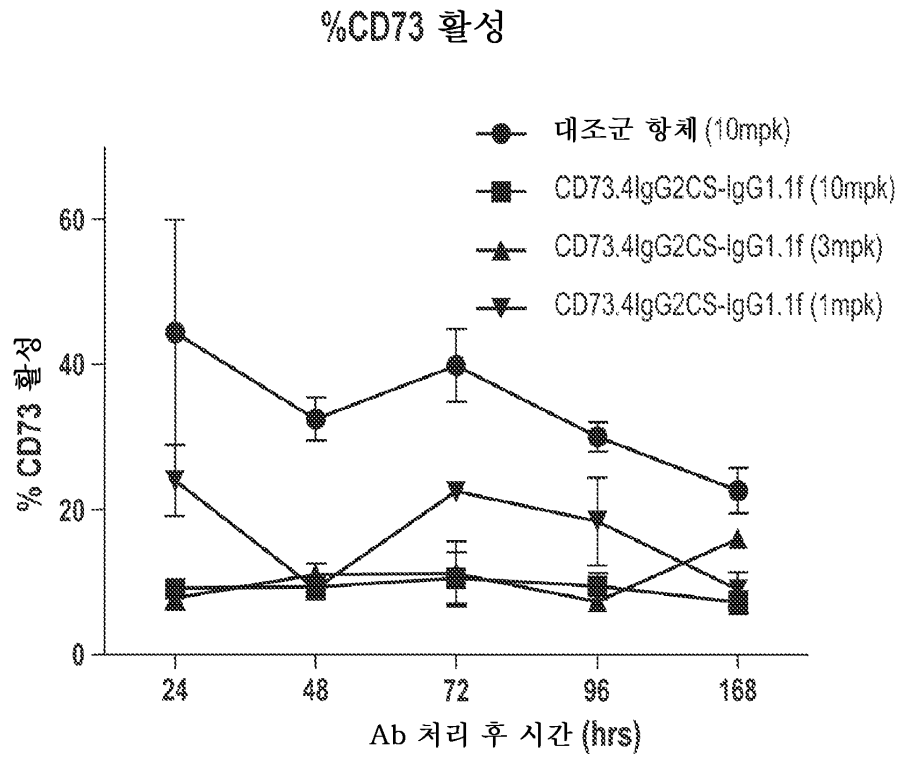
5x



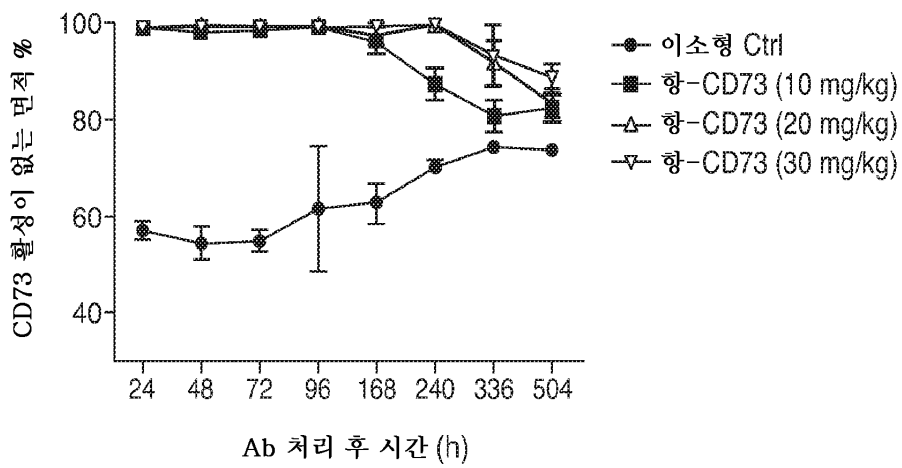
10x



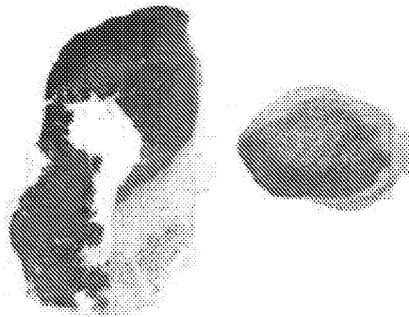
도면24f



도면24g



도면25a

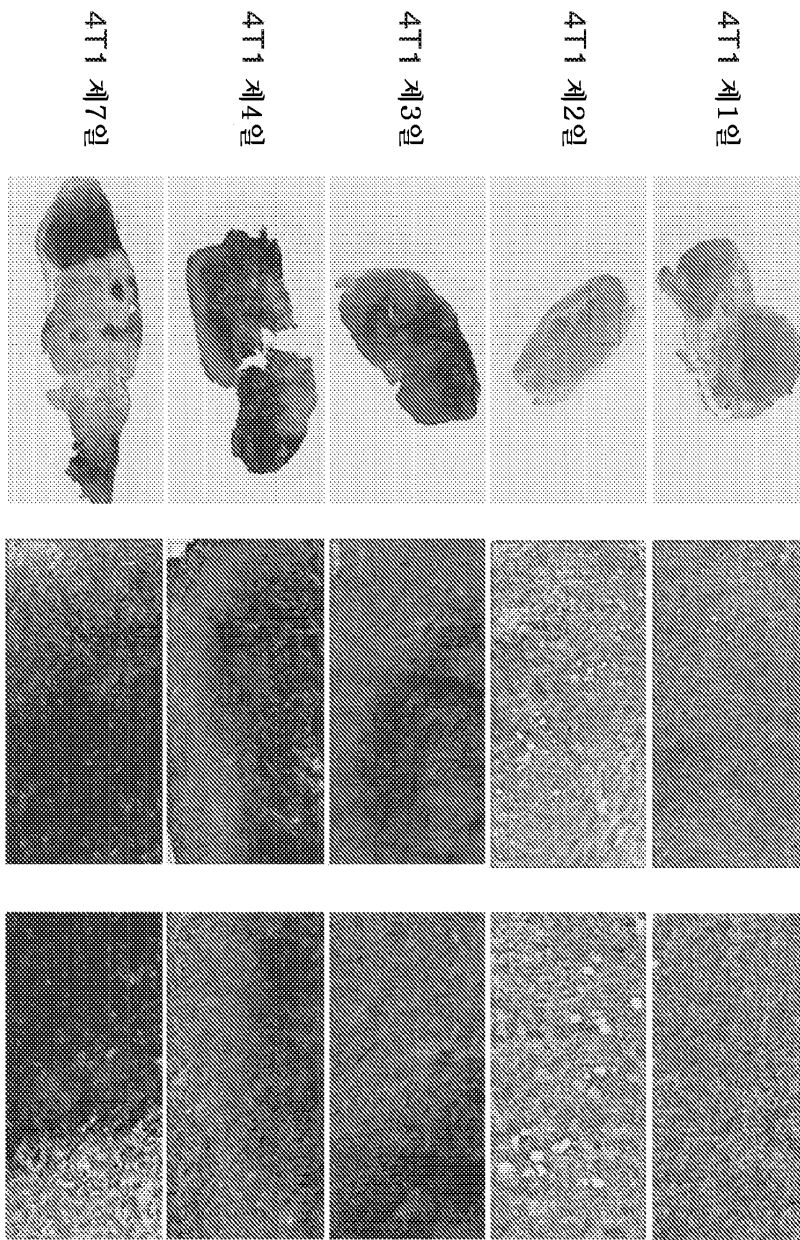


대조군 중앙

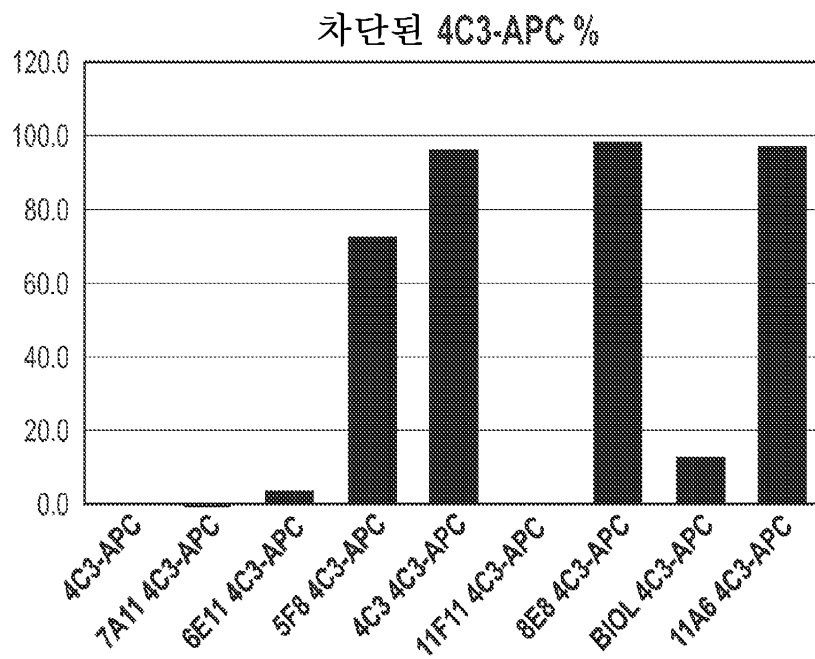


TY23 투여된 중앙

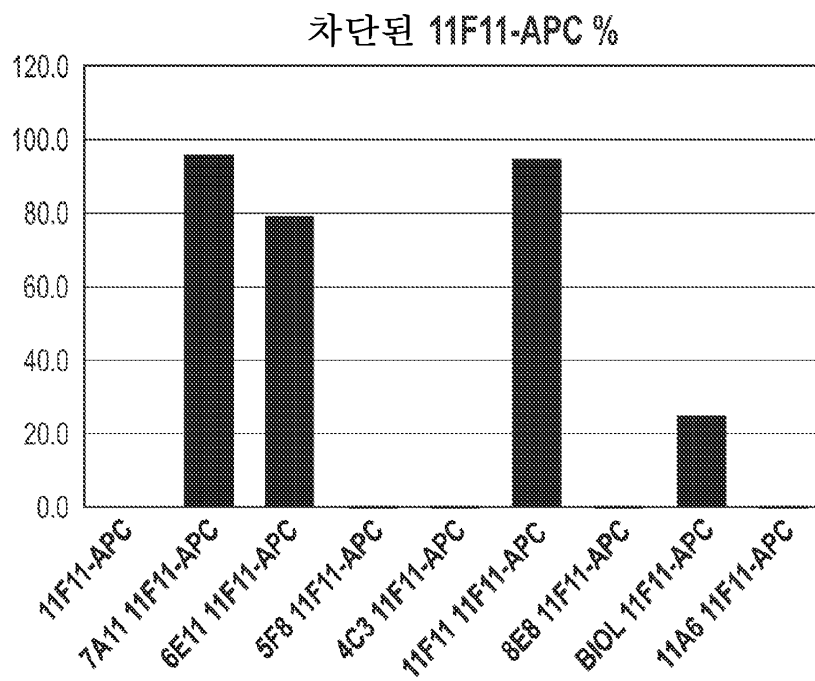
도면25b



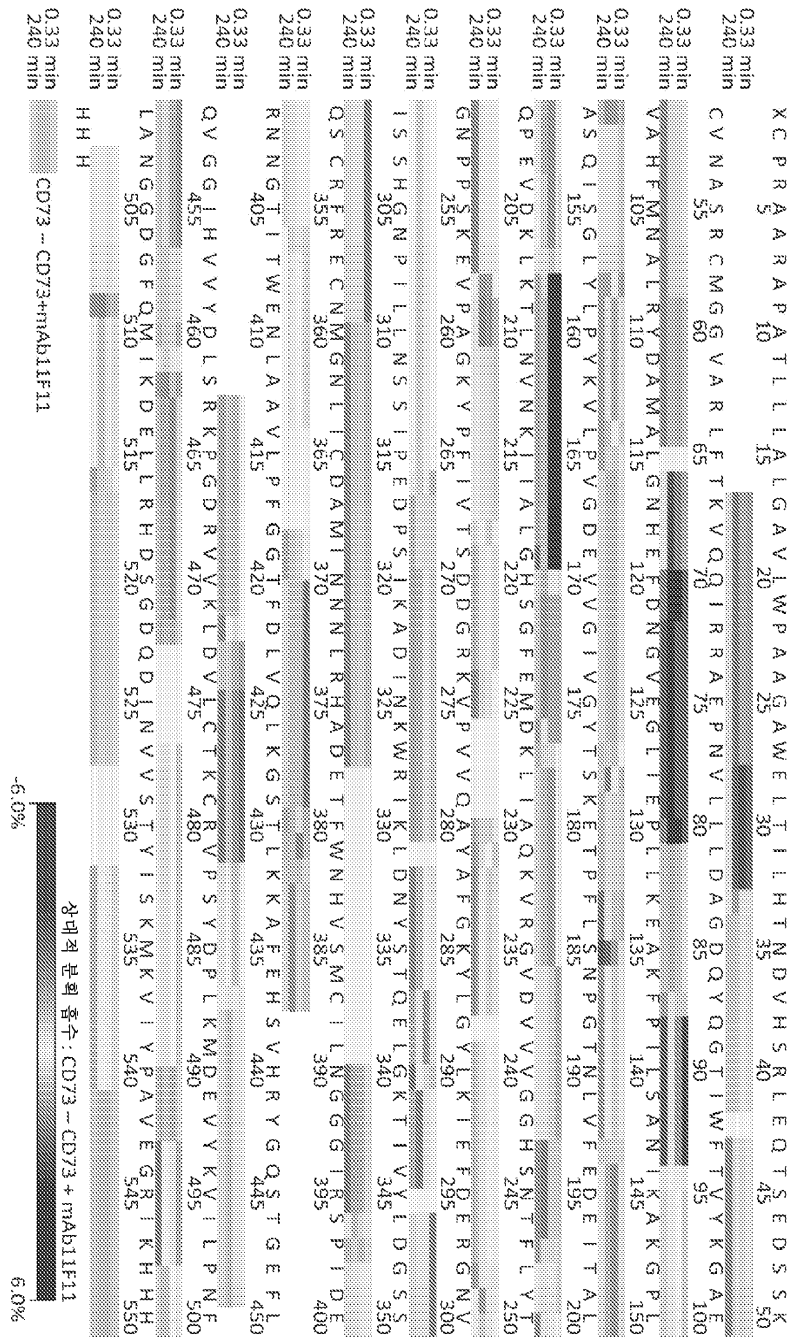
도면26a



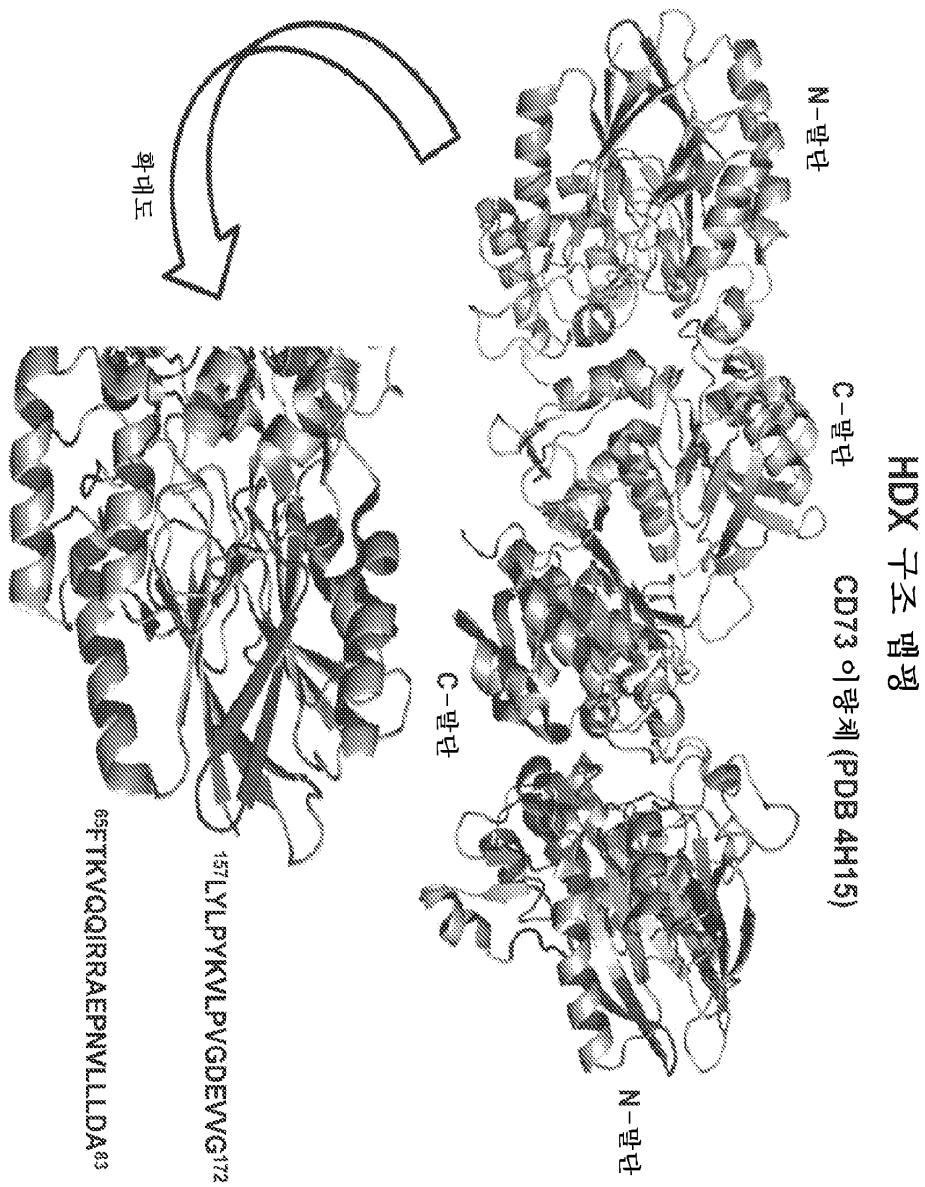
도면26b



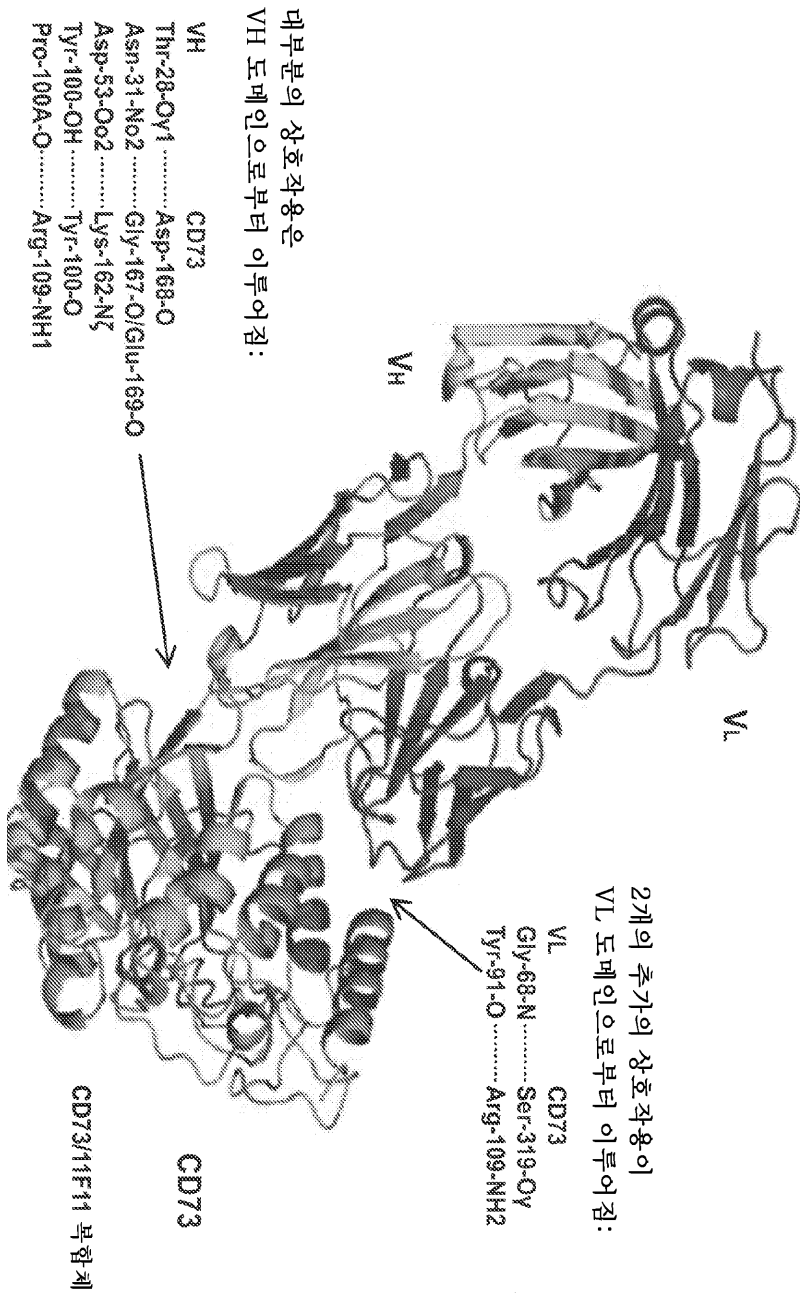
도면27a



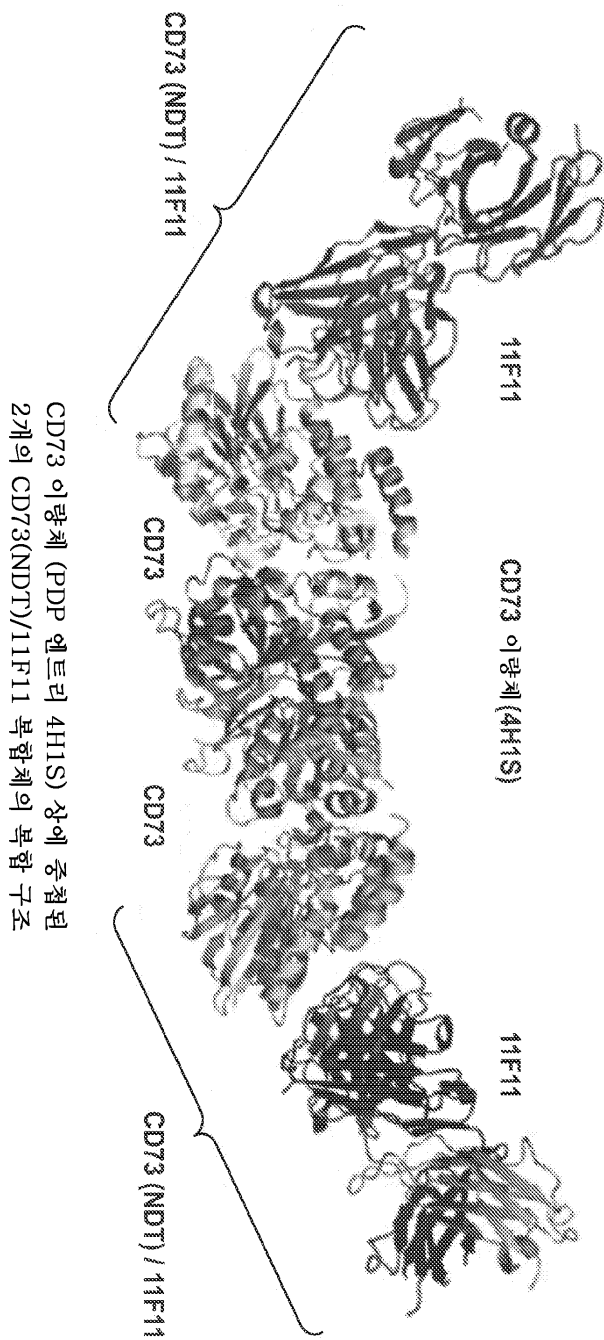
도면27b



도면28a

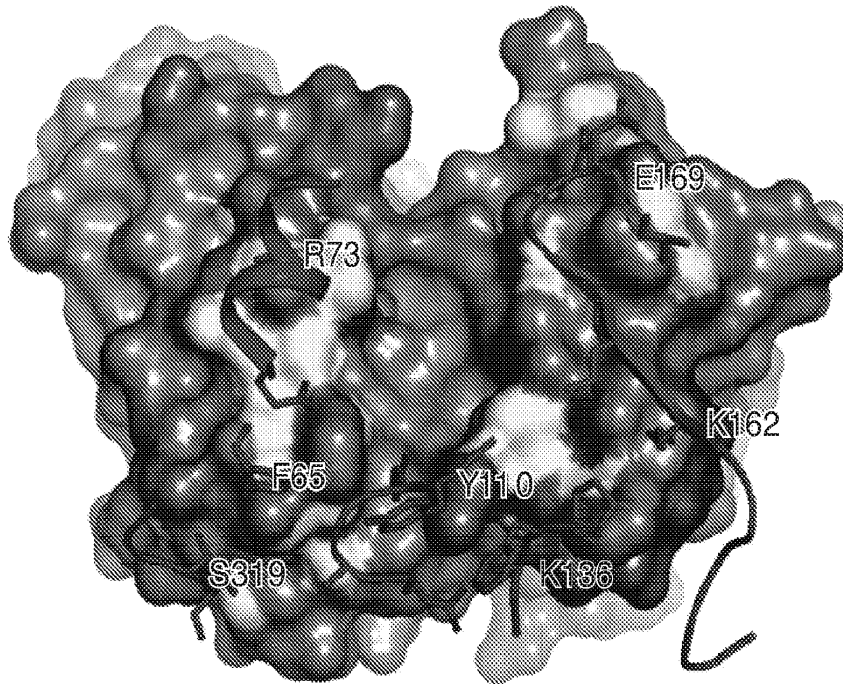


도면28b



도면28c

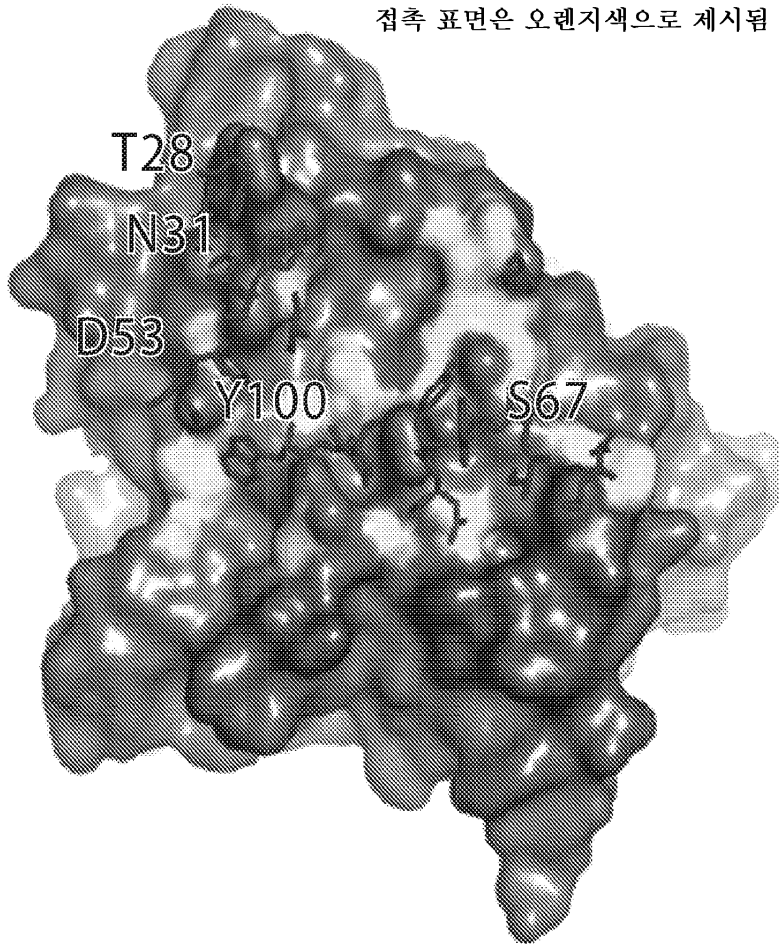
CD73 (마젠타)의 상호작용 잔기에 의한
11F11 (회색)의 표면 렌더링.
매립된 표면은 황색으로 제시되고
접촉 표면은 오렌지색으로 제시됨



도면28d

11F11 (마젠타)의 상호작용 잔기에 의한
CD73 (회색)의 표면 렌더링.

매립된 표면은 황색으로 제시되고
접촉 표면은 오렌지색으로 제시됨



도면29a

CD73/mAb 복합체에 대한 SEC-MALS 데이터

포적	mAb	물리	[포적] (μM)	[mAb] (μM)	UV 용리 시간 (min)				SEC UV 통합, %				MW (kDa)			
					피크 1	피크 2	피크 3	피크 4	피크 1	피크 2	피크 3	피크 4	피크 1	피크 2	피크 3	피크 4
	CD73-10-IGG1-1F	0.1		4	~2.0	~14.0	~17.3		0.3	0.3	99.4		na	62	140	
	CD73-10-IGG2-C219S	0.1		4	~2.0	~17.5			0.1	99.5			73	150		
	CD73-1-IGG1-1F	0.1		4	~16.3				0.8	0.6	98.7		150			
	1-F11-Fab	0.1		8	~2.0	~17.7	~20.2		2.6	97.2			280	19	47	
		1.0	4		~17.1	~18.4			100.0				38	120		
N-hCD73-his		1.0	8		~16.3											
N-hCD73-his	CD73-10-IGG1-1F	1.1	4	4	~11.7	~12.7	~16.9		34.2	67.2	3.0		1100	540	180	
N-hCD73-his	CD73-10-IGG2-C219S	1.1	4	4	~10.3	~11.1	~14.8		6.4	93.3			110000	3400		
N-hCD73-his	CD73-1-IGG1-1F	1.1	4	4	~12.0	~13.0	~14.8		17.5	78.3	4.0		960	530	260	
N-hCD73-his	1-F11-Fab	1.2	4	8	~12.6	~14.7	~16.8	~20.1	0.9	90.7	0.8	7.7	380	310	85	40
N-hCD73-his	CD73-10-IGG1-1F	2.1	8	4	~14.6	~17.1			56.5	13.5			210	140		
N-hCD73-his	CD73-10-IGG2-C219S	2.1	8	4	~14.7	~17.3			67.1	12.9			210	150		
N-hCD73-his	CD73-1-IGG1-1F	2.1	8	4	~16.3	~16.2	~19.3		6.4	68.7	24.9		170	150		42
N-hCD73-his	1-F11-Fab	1.1	8	8	~17.4	~20.0			58.3	4.7			84	44		
N-hCD73-his		1.0	2.5	0	~16.9				100.0				120			
N-hCD73-his	CD73-4-IGG1-1F	1.0	2.5	0.625	~11.8	~13.4	~17.1		42.0	21.6	36.4		1200	520	120	
N-hCD73-his	CD73-4-IGG2-C219S	1.0	2.5	1.25	~11.7	~13.4	~17.1		71.9	15.8	13.4		1500	540	130	
N-hCD73-his	CD73-4-IGG1-1F	1.1	2.5	2.5	~11.5	~13.4	~17.1		68.3	1.9	2.8		3300	1000	630	
N-hCD73-his	CD73-4-IGG2-C219S	1.2	2.5	5	~11.7	~13.4	~15.3	~17.1	22.1	17.7	0.6	29.3	1700	500	220	140
N-hCD73-his	CD73-4-IGG1-1F	1.4	2.5	10	~11.7	~13.4	~15.3	~17.1	22.1	16.2	1.2	58.6	1300	500	200	140
N-hCD73-his	CD73-4-IGG2-C219S	1.0	2.5	0	~16.9	~18.2			97.6	2.4			120	73		
N-hCD73-his	CD73-4-IGG1-1F	1.0	2.5	0.625	~12.3	~13.1	~17.1		11.8	49.5	38.6		830	530	120	
N-hCD73-his	CD73-4-IGG2-C219S	1.0	2.5	1.25	~12.3	~13.1	~17.1		31.1	54.6	3.3	10.7	880	500	120	81
N-hCD73-his	CD73-4-IGG1-1F	1.1	2.5	2.5	~12.1	~12.3	~15.1	~17.0	58.2	44.6	2.1	2.2	1100	550	280	180
N-hCD73-his	CD73-4-IGG2-C219S	1.2	2.5	5	~12.3	~13.1	~15.3	~17.0	22.3	44.1	2.8	30.7	910	530	210	140
N-hCD73-his	CD73-4-IGG1-1F	1.4	2.5	10	~12.3	~13.2	~15.3	~17.0	9.1	31.0	2.4	57.4	810	510	200	140
N-hCD73-his	CD73-4-IGG2-C219S	1.1	2.5	2.5	~12.9	~14.7	~15.9	~17.0	0.7	88.3	8.1	2.8	390	210	180	150
N-hCD73-his	CD73-4-IGG1-1F	1.1	5	2.5	~13.4	~14.7			1.7	98.3			360	210		
N-hCD73-his	CD73-4-IGG2-C219S	0.1	0	5	~16.9	~16.9			0.4	98.6			290	140		
N-hCD73-his	CD73-4-IGG1-1F	0.1	0	5	~14.2	~16.9	~17.1		0.6	1.2	68.2		81	120	140	
N-hCD73-his	CD73-4-IGG2-C219S	1.1	2.5	2.5	~11.6	~13.4	~17.3		68.0	2.1	2.8		3400	970	480	
N-hCD73-his	CD73-4-IGG1-1F	1.1	2.5	2.5	~11.5	~13.4	~17.3		54.7	2.3	3.0		3600	1100	580	
N-hCD73-his	CD73-10-IGG2-C219S	1.1	2.5	2.5	~11.7	~13.0	~15.1	~17.0	50.0	35.3	2.3	2.5	1300	550	270	180
N-hCD73-his	CD73-10-IGG1-1F	1.1	2.5	2.5	~11.8	~13.9			56.2	3.2			2000	310		
N-hCD73-his	CD73-10-IGG2-C219S	1.1	2.5	2.5	~11.8	~13.9			56.0	2.5	0.9		2000	320	380	
N-hCD73-his	CD73-10-IGG1-1F	1.1	2.5	2.5	~12.1	~13.0	~16.5		36.1	62.1	2.7		1000	530	170	
N-hCD73-his		1.0	2.5	0	~11.3	~13.4			97.2	2.8			120	60		
N-hCD73-his		1.1	5	5	~11.5	~13.4	~17.3		93.9	2.6	3.5	5.4	4800	1300	740	240
N-hCD73-his	CD73-4-IGG2-C219S-IGG1-1F	1.1	1	1	~11.5	~13.4	~15.0	~17.3	84.4	7.6	2.5		2500	880	460	240

* 물 농도는 N-hCD73 단량체, 11F11-Fab 단량체, hCD73-his 이량체, 및 (27k) mAb로서 정의됨

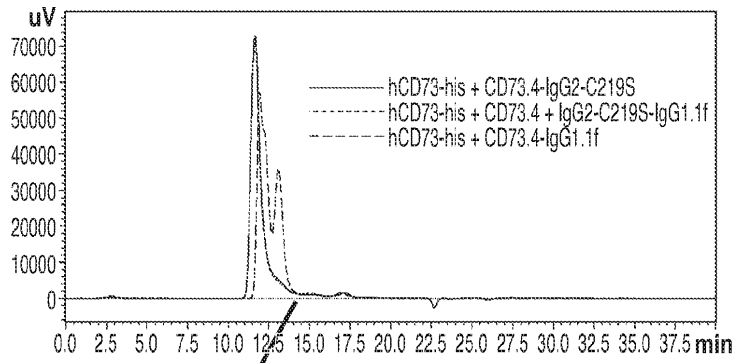
도면29b

CD73/mAb 복합체에 대한 DLS 데이터:

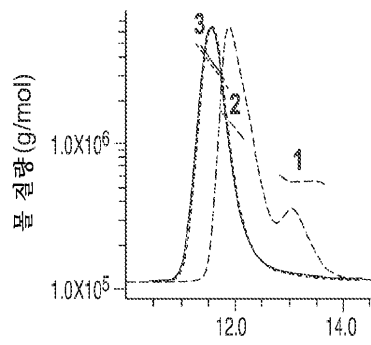
표적	mAb	물비	[표적] (μ M)	[mAb] (μ M)	DLS					
					Rh	Rh SD	%Pd	%Pd SD	%질량	%질량 SD
	CD73.10-IgG1.1f	0:1		4	5.0	0.6	11.0	6.0	100.0	0.0
	CD73.10-IgG2-C219S	0:1		4	5.2	0.1	11.9	2.3	100.0	0.0
	CD73.3-IgG1.1f	0:1		4	5.1	0.5	11.6	6.9	100.0	0.0
	11F11-Fab	0:1		8	3.4	0.2	22.0	5.3	100.0	0.1
hCD73-his		1:0	4		4.3	0.3	10.6	5.2	99.8	0.2
N-hCD73-his		1:0	8		2.3	0.2	19.3	12.3	99.9	0.2
hCD73-his	CD73.10-IgG1.1f	1:1	4	4	12.8	0.7	32.4	6.7	100.0	0.0
hCD73-his	CD73.10-IgG2-C219S	1:1	4	4	2.9	1.5	7.5	0.8	73.9	11.5
hCD73-his	CD73.3-IgG1.1f	1:1	4	4	10.8	0.1	26.2	0.6	100.0	0.0
hCD73-his	11F11-Fab	1:2	4	8	6.4	0.1	15.1	4.3	100.0	0.0
N-hCD73-his	CD73.10-IgG1.1f	2:1	8	4	6.6	0.3	15.3	6.5	100.0	0.0
N-hCD73-his	CD73.10-IgG2-C219S	2:1	8	4	6.5	0.2	15.7	5.7	100.0	0.1
N-hCD73-his	CD73.3-IgG1.1f	2:1	8	4	5.8	0.3	12.8	5.3	100.0	0.0
N-hCD73-his	11F11-Fab	1:1	8	8	4.2	0.1	12.6	4.7	100.0	0.0
hCD73		1:0	2.5	0	4.5	0.1	12.3	4.3	99.9	0.2
hCD73	CD73.4-하이브리드	1:0.25	2.5	0.625	13.2	1.7	46.5	5.9	99.9	0.1
hCD73	CD73.4-하이브리드	1:0.5	2.5	1.25	17.5	1.0	31.7	8.8	62.6	25.8
hCD73	CD73.4-하이브리드	1:1	2.5	2.5	29.9	1.0	25.1	2.1	22.3	4.9
hCD73	CD73.4-하이브리드	1:2	2.5	5	14.4	0.1	31.3	5.5	68.7	25.8
hCD73	CD73.4-하이브리드	1:4	2.5	10	11.4	0.9	42.9	3.5	90.2	17.5
hCD73		1:0	2.5	0	4.7	0.1	16.6	3.3	99.8	0.1
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:0.25	2.5	0.625	10.4	1.5	38.6	15.9	81.3	37.1
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:0.5	2.5	1.25	12.9	0.6	35.5	5.4	88.3	23.2
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	14.7	0.5	34.3	3.9	100.0	0.0
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:2	2.5	5	11.6	0.4	24.9	8.5	65.0	32.5
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:4	2.5	10	8.1	4.0	33.0	16.9	84.2	31.7
N-hCD73	CD73.4-하이브리드	1:1	5	2.5	6.7	0.3	13.9	7.0	100.0	0.0
N-hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:1	5	2.5	6.5	0.1	7.4	3.2	100.0	0.0
	CD73.4-하이브리드	0:1	0	5	5.4	0.2	15.7	5.7	99.9	0.1
	CD73.4-IgG1.1f	0:1	0	5	5.3	0.4	13.6	7.9	100.0	0.0
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S	1:1	2.5	2.5	31.7	2.4	31.6	11.4	19.3	12.2
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	31.2	0.9	30.8	3.8	17.5	11.4
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	15.6	1.2	32.7	8.0	100.0	0.0
hCD73	CD73.10-IgG2-C219S	1:1	2.5	2.5	23.9	1.2	26.7	4.4	36.3	5.3
hCD73	CD73.10-IgG2CS-1.1	1:1	2.5	2.5	25.6	2.3	30.1	8.8	35.9	9.1
hCD73	CD73.10-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	13.5	1.2	31.6	12.0	83.2	31.5
hCD73		1:0	2.5	0	4.2	0.8	24.4	12.8	99.1	0.7
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f	1:1	5	5	35.3	3.8	35.2	13.9	6.7	4.4
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f	1:1	1	1	25.5	3.2	32.9	2.9	60.7	27.5

* 물 농도는 N-hCD73 단량체, 11F11-Fab 단량체, hCD73-his 이량체, 및 (2가) mAb로서 정의됨

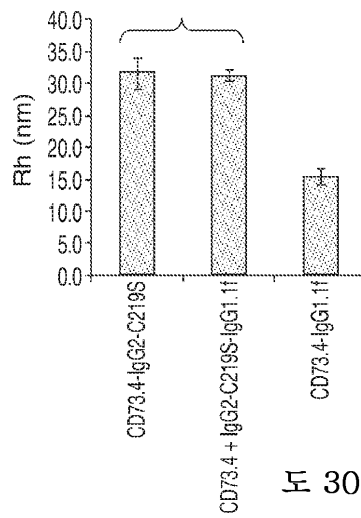
도면30i



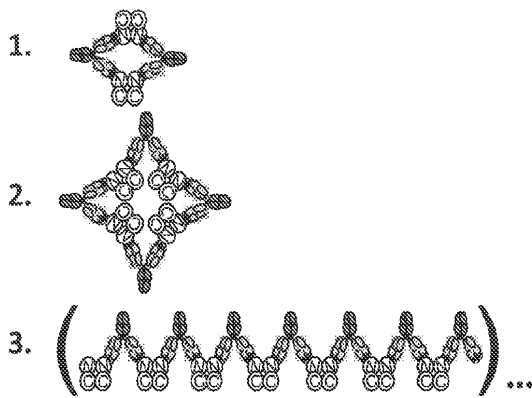
도 30a



도 30c

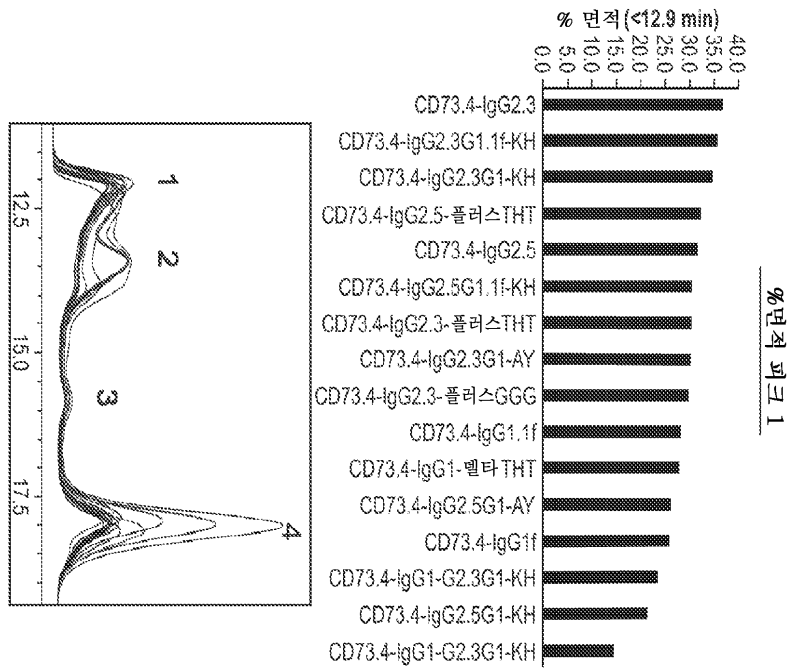


도 30b

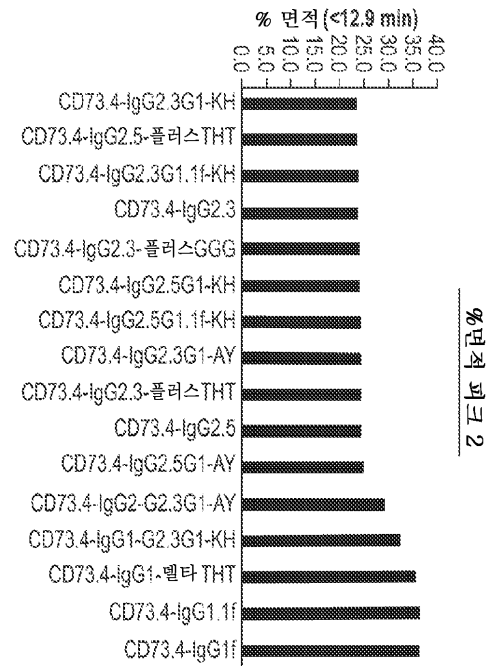


도 30d

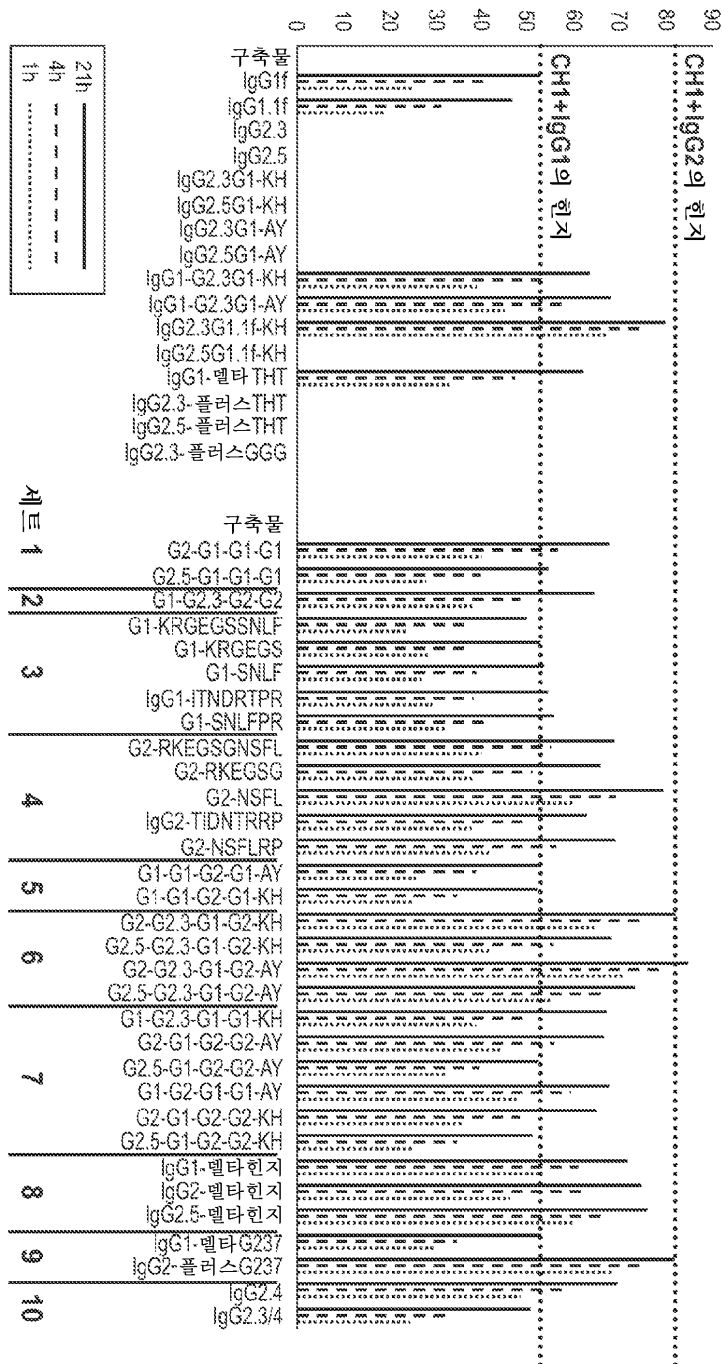
도면30ii



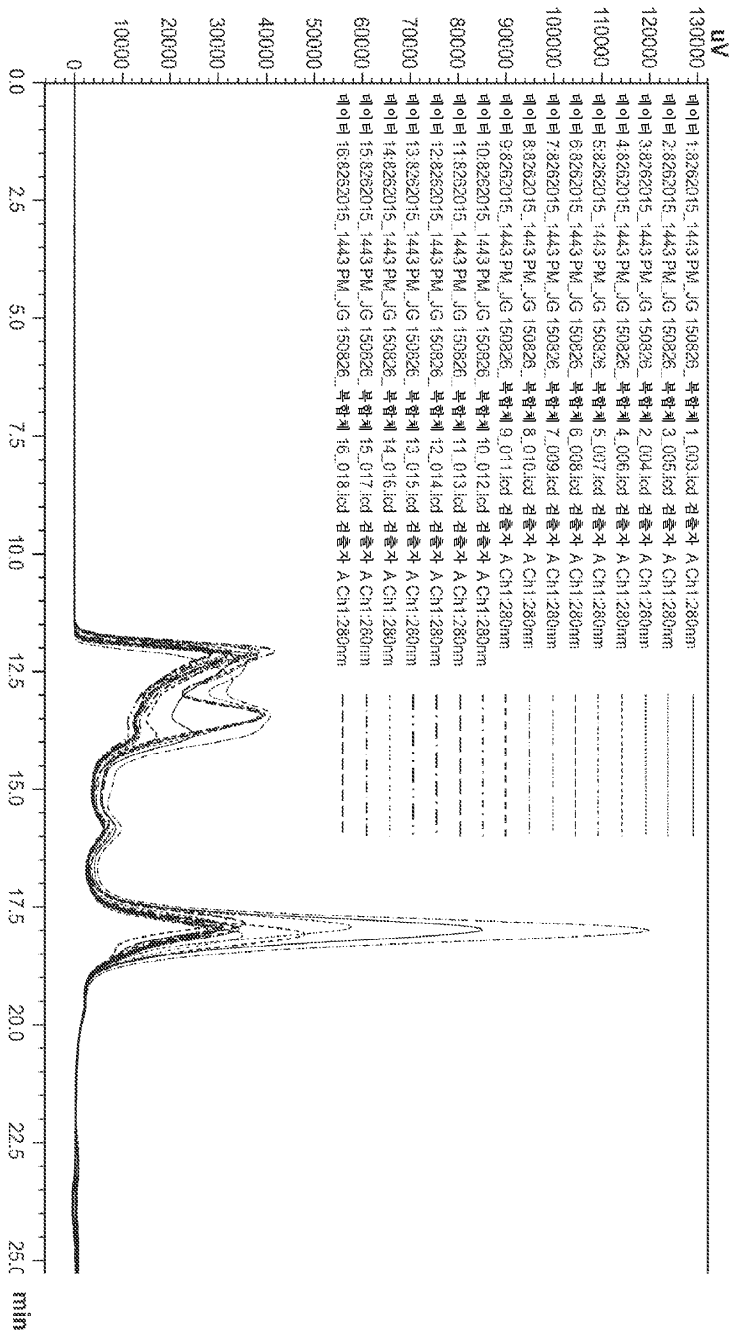
도 30e



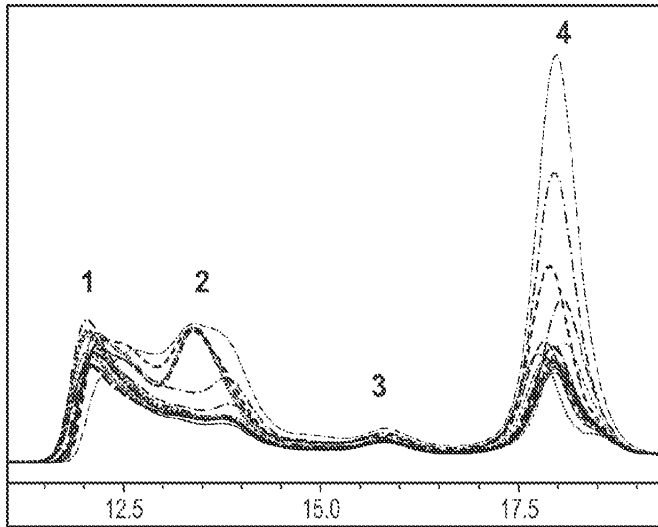
도면31



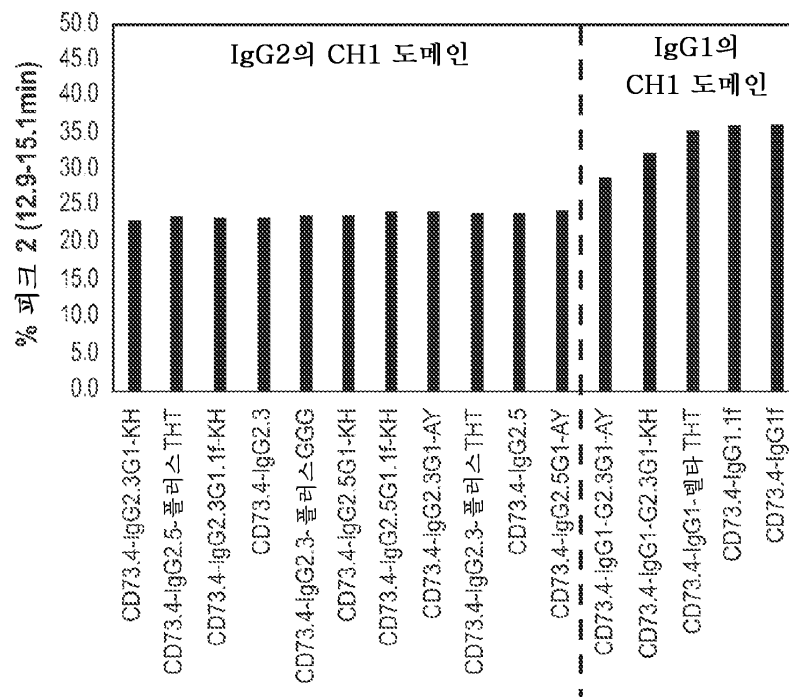
도면32a



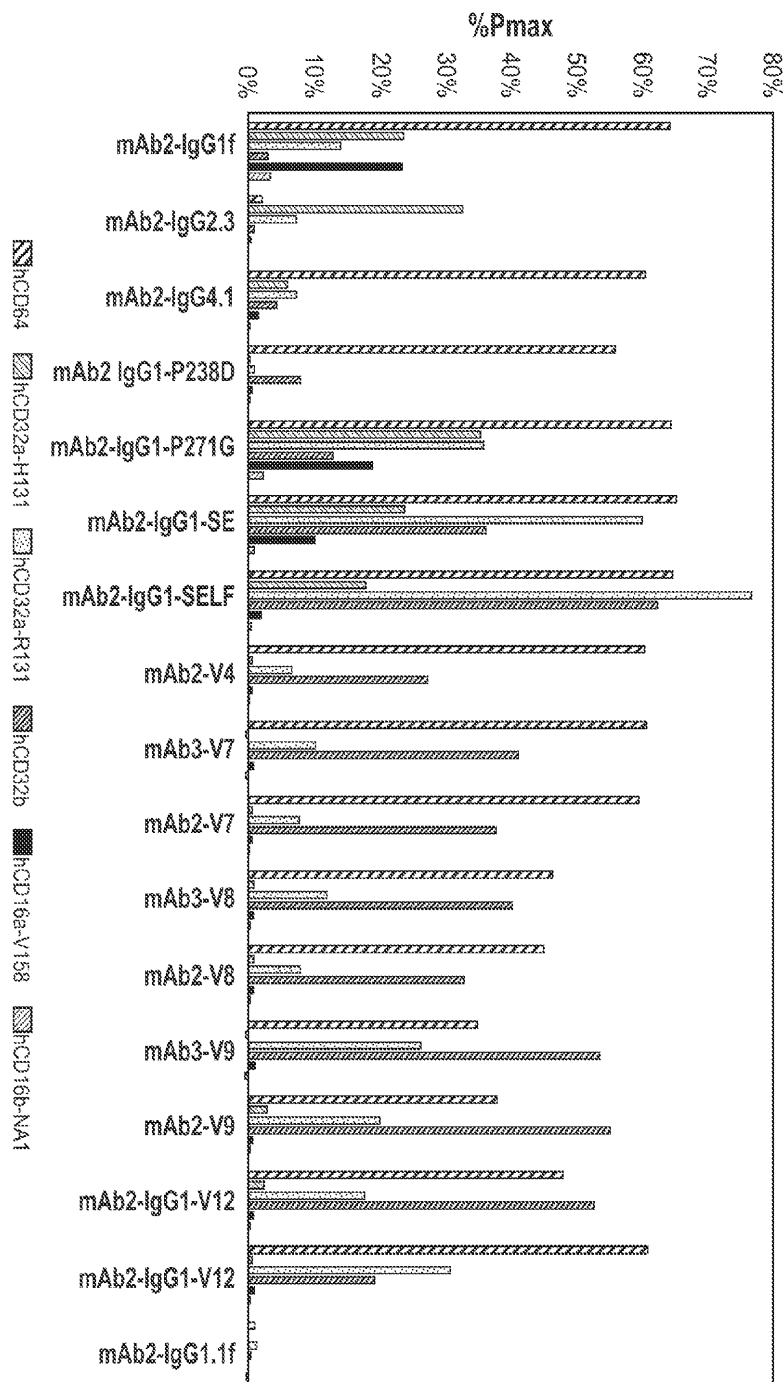
도면32b



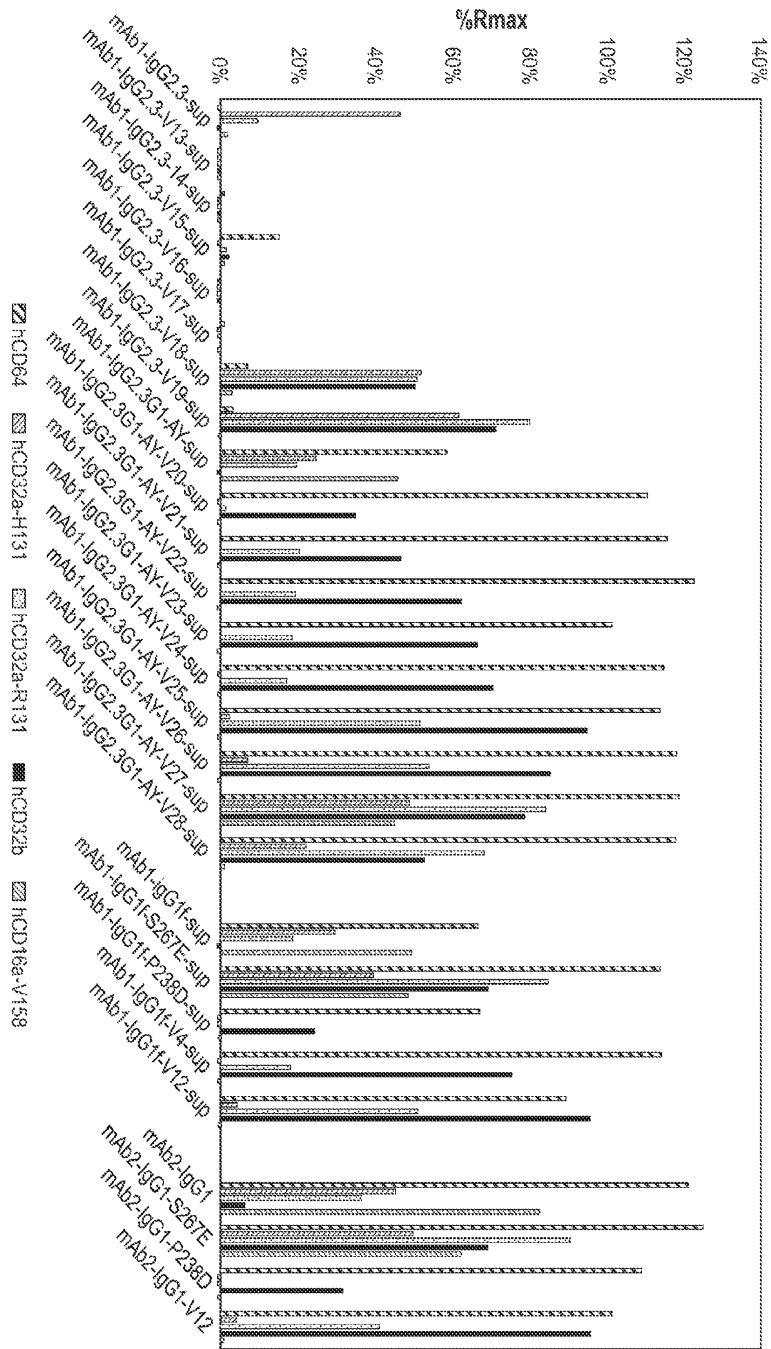
도면32c



도면33



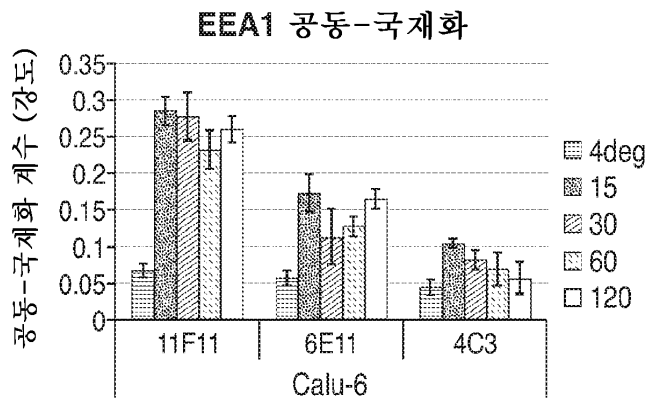
도면34



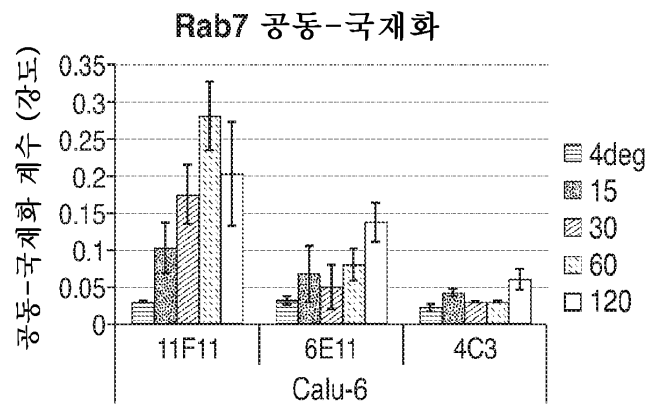
도면35

SEQ ID NO	VH 영역 정렬
4	11F11 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
135	73.4 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
171	73.5 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
172	73.6 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
173	73.7 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
174	73.8 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
175	73.9 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
176	73.10 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
60	24H2 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
32	4D4 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
40	10D2 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
80	6E11 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
88	7A11 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
52	11A6 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
16	4C3 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
170	73.3 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
68	5F8 0V0LVESGGGV0PGRSLRLSCA18GPTTSNNGMHWR0APGKGLEWAVILLIDGSKYIPDSYKGRFTISRDNKNTLIYIQNMSLRADDAIVTTCARGGSSWYDPSFDIWGQGTWVYS
SEQ ID NO	VL 영역 정렬
8	11F11-1 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSYLAWYQOKPGQAPRLITYDASNRAIGIPARESGSGPGRFDITLTISLSEPEDPAVYYCOQSRNMHLTFGGGTVEIK
12	11F11-2 DIQMTPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
72	24H2 DIQMTPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
36	4B4 DIQMTPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
44	10D2-1 AIVLTQSPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
48	10D2-2 DIQMTPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
84	6E11 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSYLAWYQOKPGQAPRLITYDASNRAIGIPARESGSGPGRFDITLTISLSEPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
92	7A11 DIQMTPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
56	11A6 DIQMTPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
70	4C3-1 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSYLAWYQOKPGQAPRLITYDASNRAIGIPARESGSGPGRFDITLTISLSEPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
24	4C3-2 DIQMTPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
28	4C3-3 DIQMTPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
72	5F8-1 AIVLTQSPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
76	5F8-2 DIQMTPSSLSASVGDVNTTTCASGGSISMLAWYQOKERKAPSLIYAASSIQGVPSSRS6SGSGGDFITLTISLQPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK
238	5F8-3 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSYLAWYQOKPGQAPRLITYDASNRAIGIPARESGSGPGRFDITLTISLSEPEDPAVYYCOQNSYPLTFGGGTVEIK

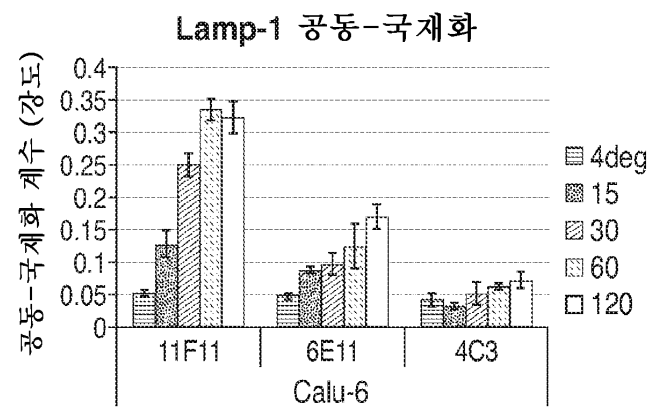
도면36a



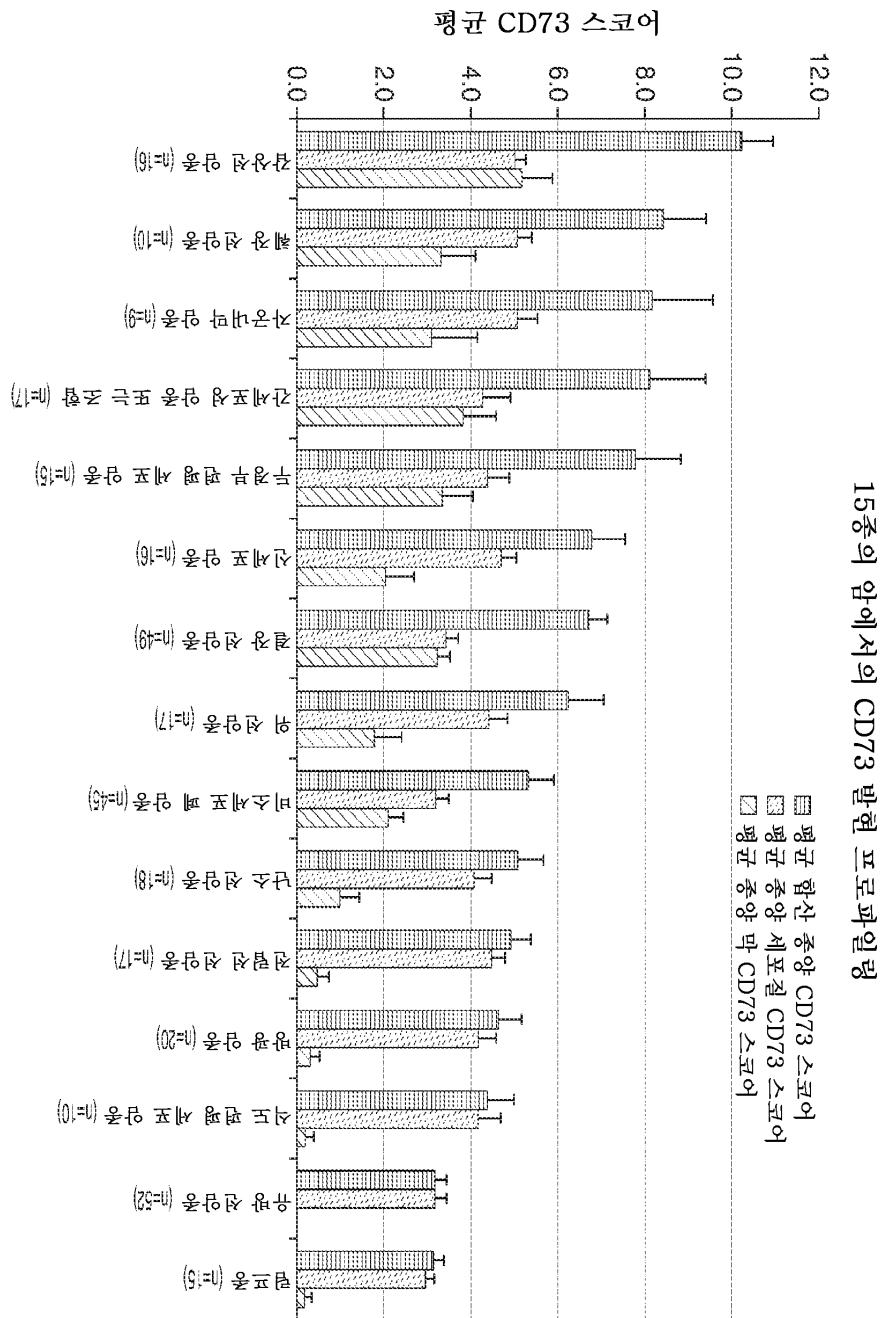
도면36b



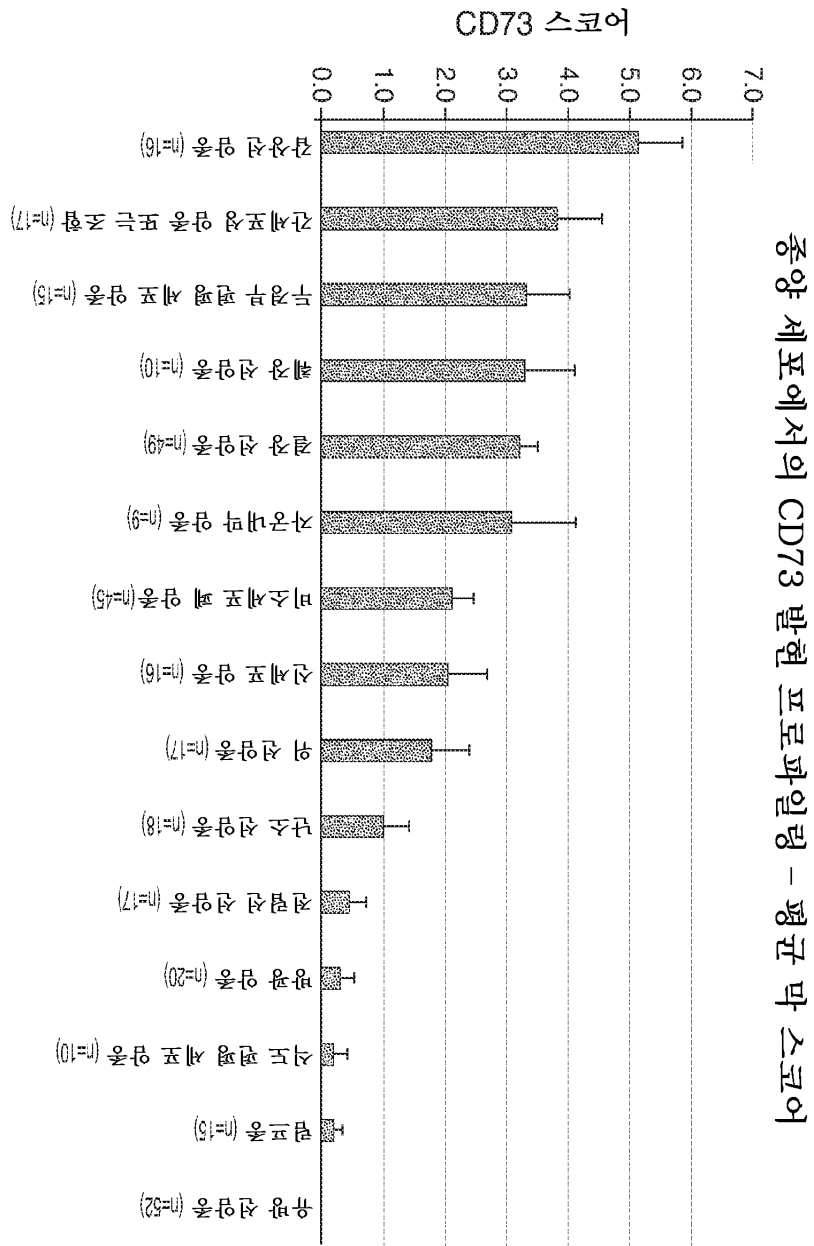
도면36c



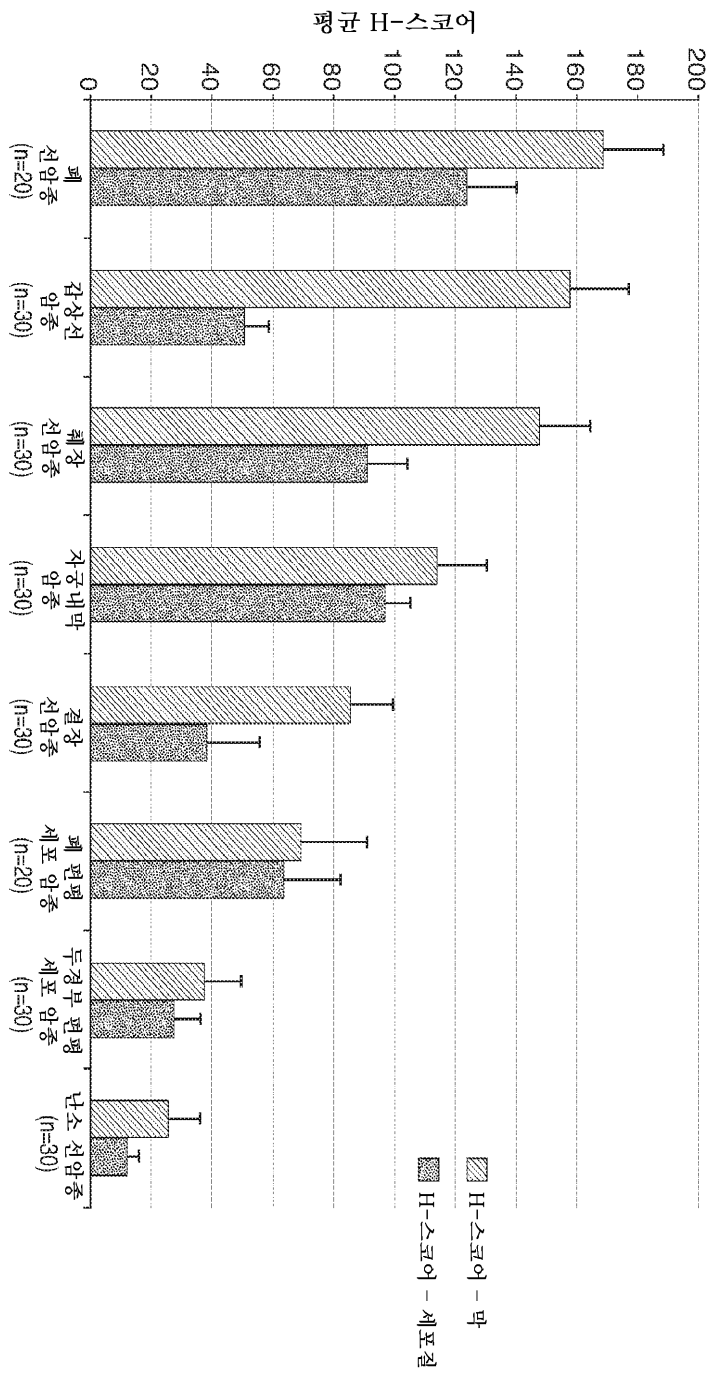
도면37a



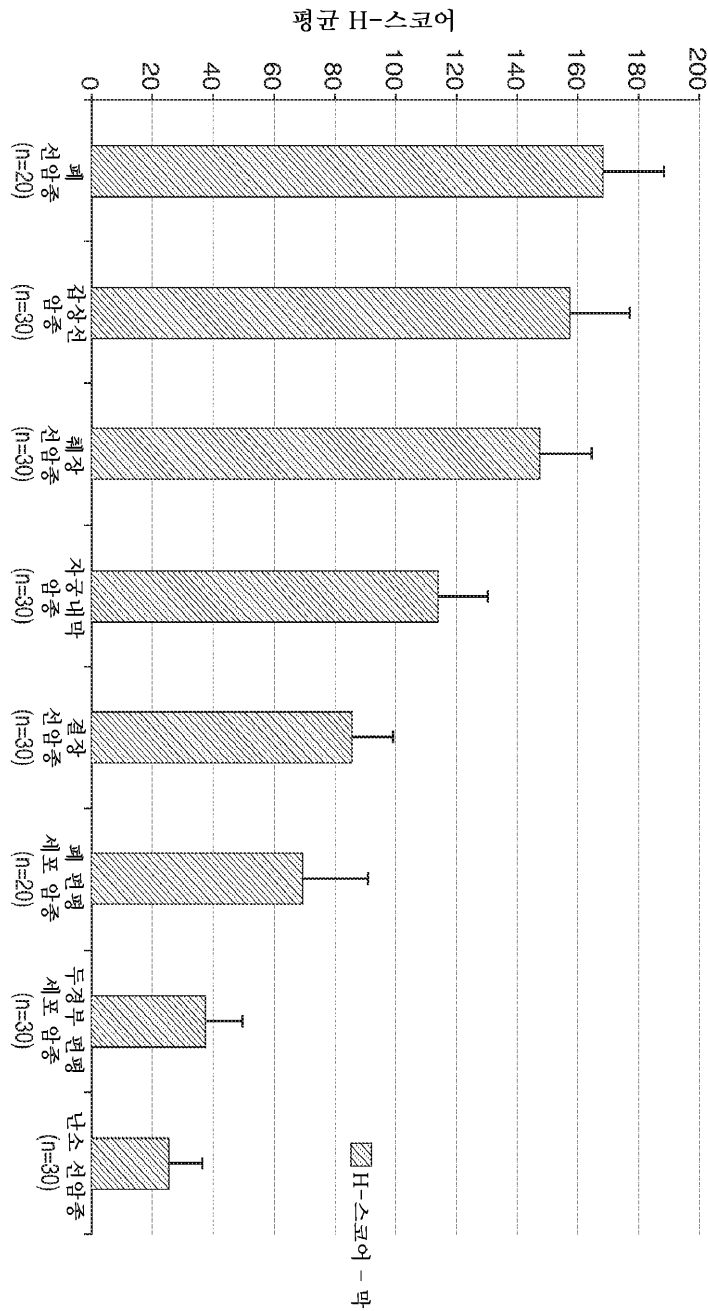
도면37b



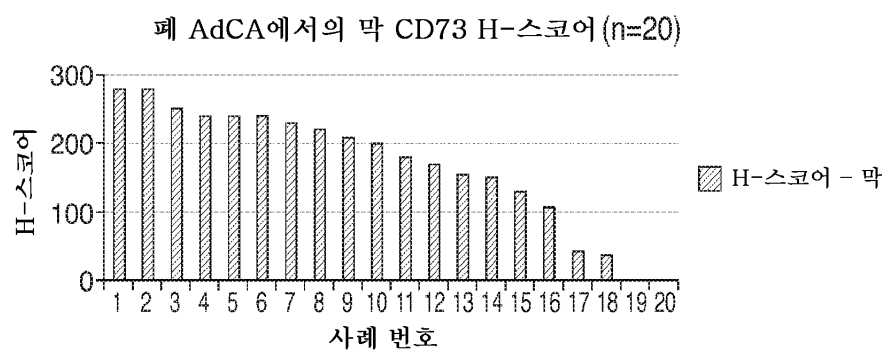
도면38a



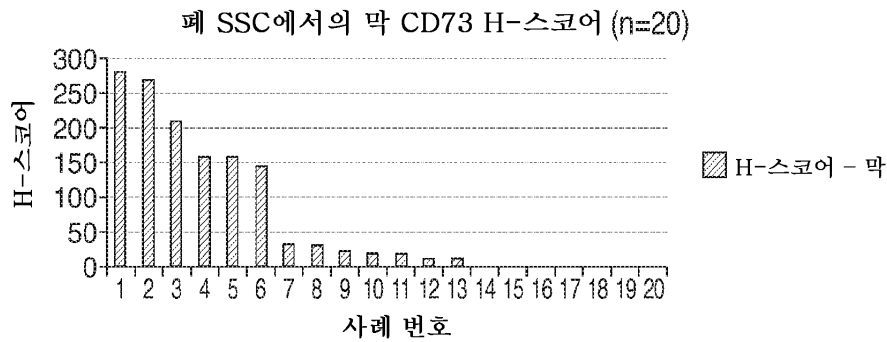
도면38b



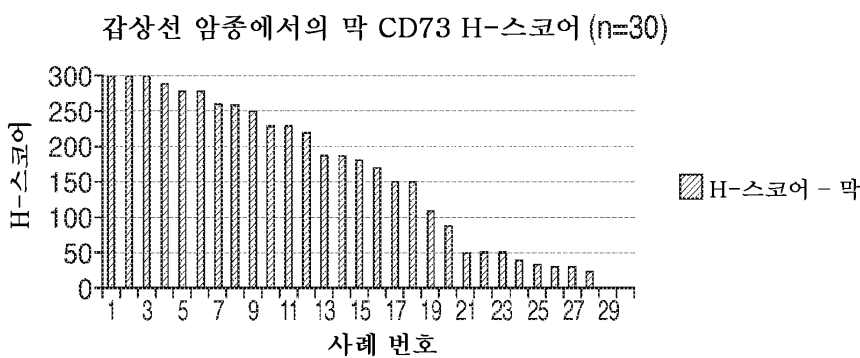
도면39a



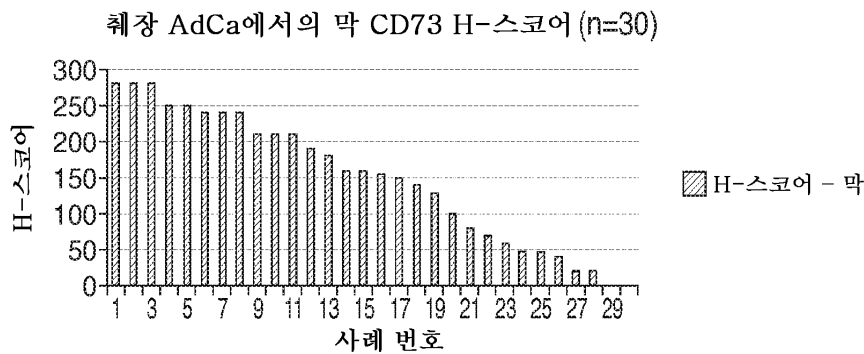
도면39b



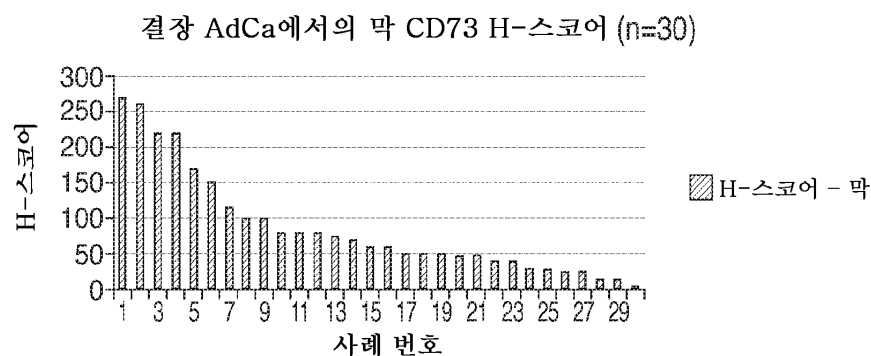
도면39c



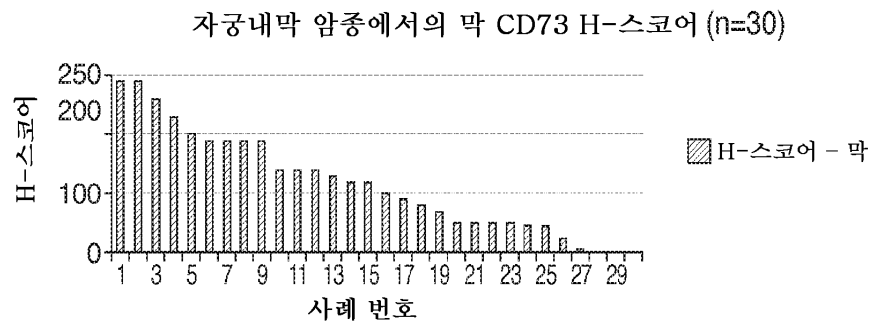
도면39d



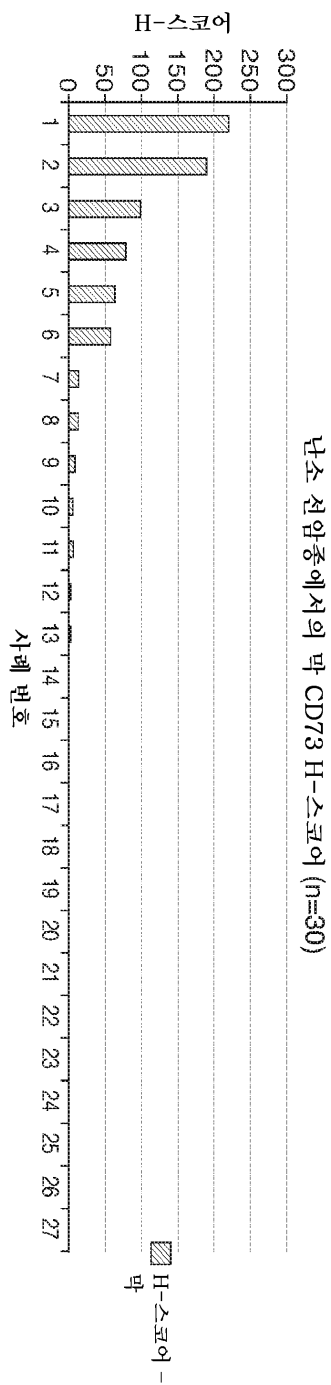
도면39e



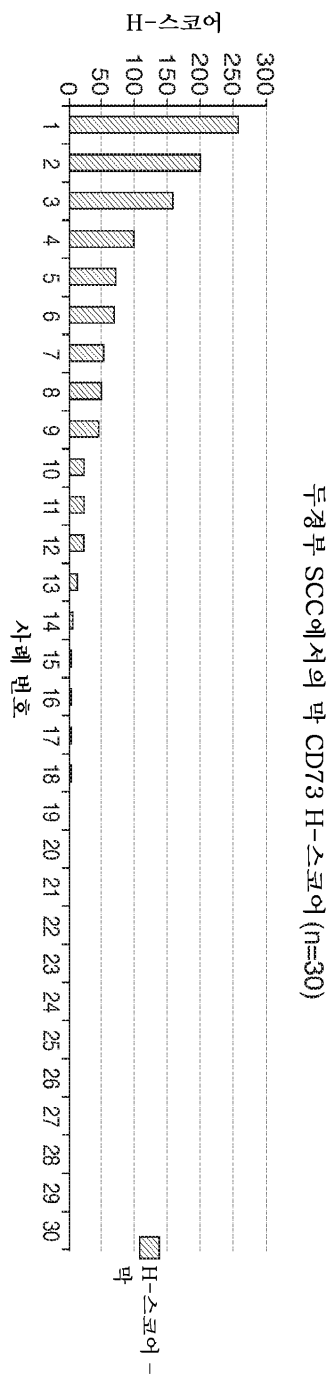
도면39f



도면39g

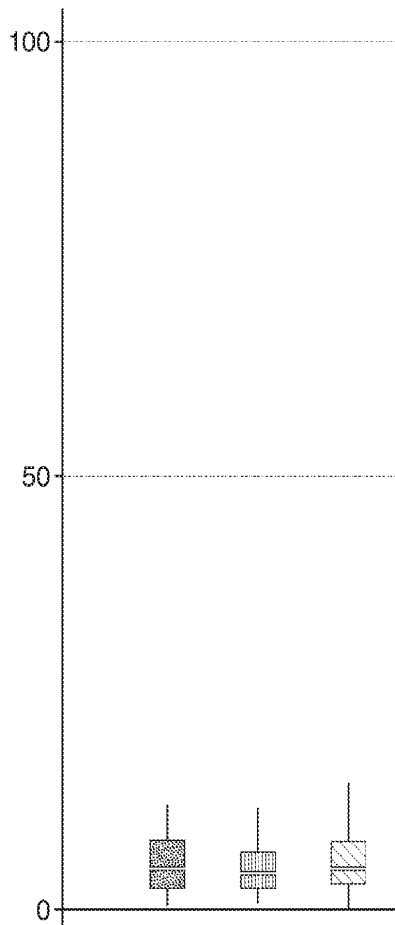


도면39h



도면40a

PD-1 빈도



	P1 혈액 CD8 T (PD1+ (%))		
	결장	신장	폐
카운트	14	22	17
중앙값	4.625	4.13	4.68
표준 편차	3.53887	3.20332	4.3742

1차 진단에
의한 색상

● 결장

● 신장

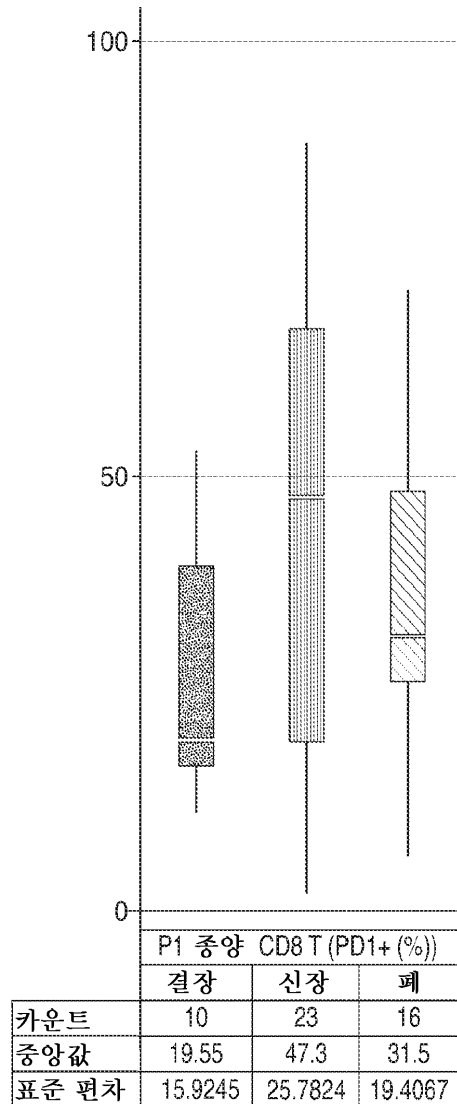
○ 폐

참조점:

□ 중앙값

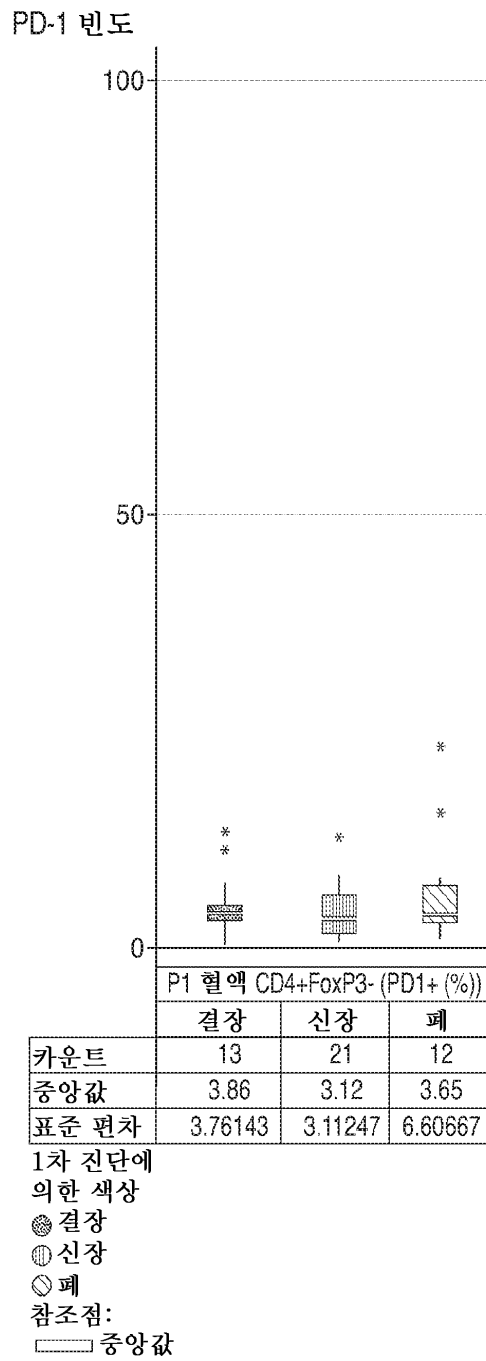
도면40b

PD-1 빈도



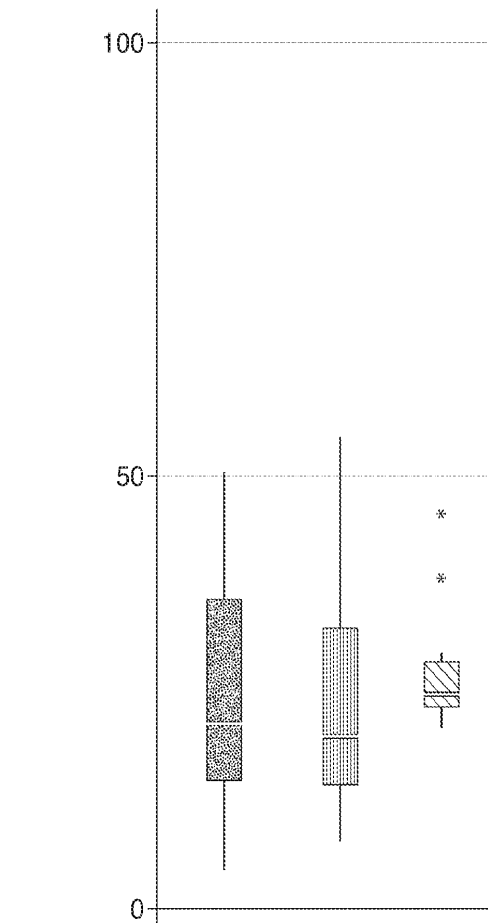
1차 진단에
의한 색상
● 결장
● 신장
○ 폐
참조점:
□ 중양값

도면40c



도면40d

PD-1 빈도



P1 종양 CD4+FoxP3- (PD1+ (%))			
	결장	신장	폐
카운트	10	21	11
중앙값	21.4	19.9	24.9
표준 편차	16.5667	13.8944	7.79198

1차 진단에
의한 색상

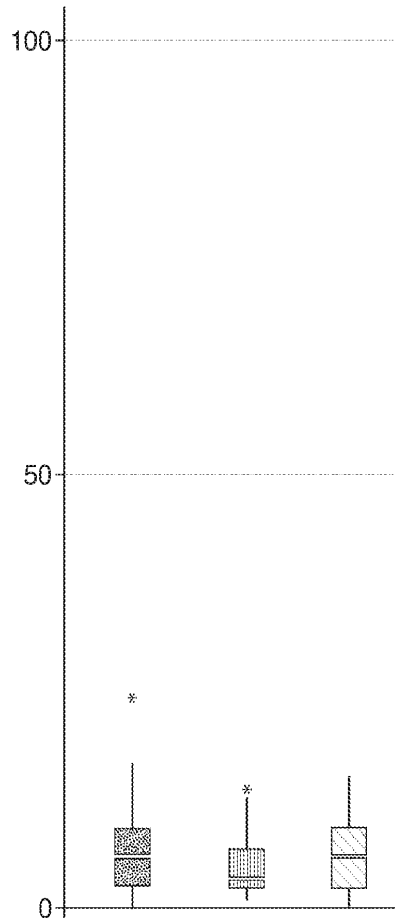
- 결장
- 신장
- 폐

참조점:

□ 중앙값

도면40e

PD-1 빈도



	P1 혈액 CD4+FoxP3+ (PD1+ (%))		
	결장	신장	폐
카운트	14	20	17
중앙값	5.835	3.37	6.02
표준 편차	7.02734	3.8003	4.89349

1차 진단에

의한 색상

● 결장

● 신장

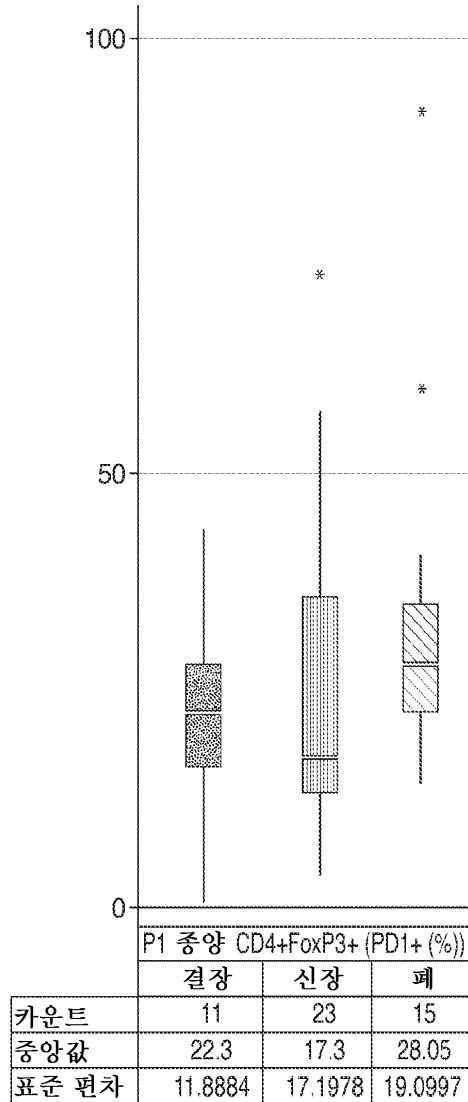
○ 폐

참조점:

□ 중앙값

도면40f

PD-1 빈도



1차 진단에
의한 색상

● 결장

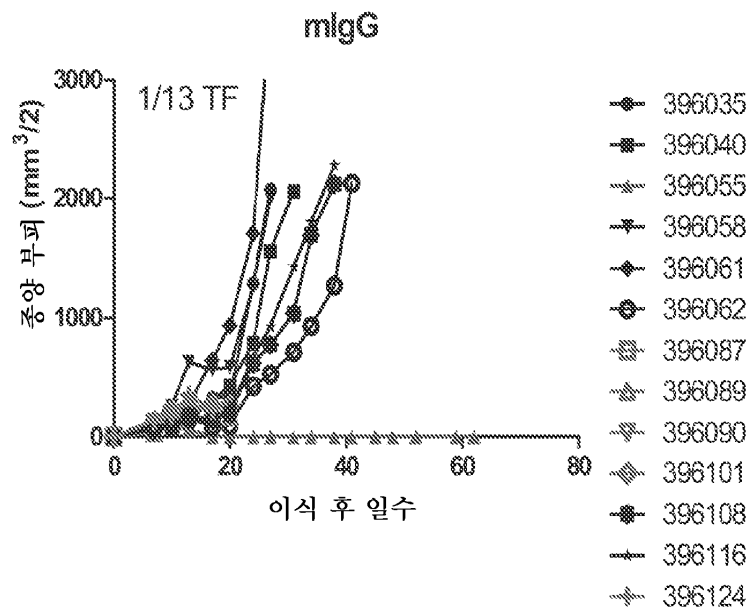
● 신장

○ 폐

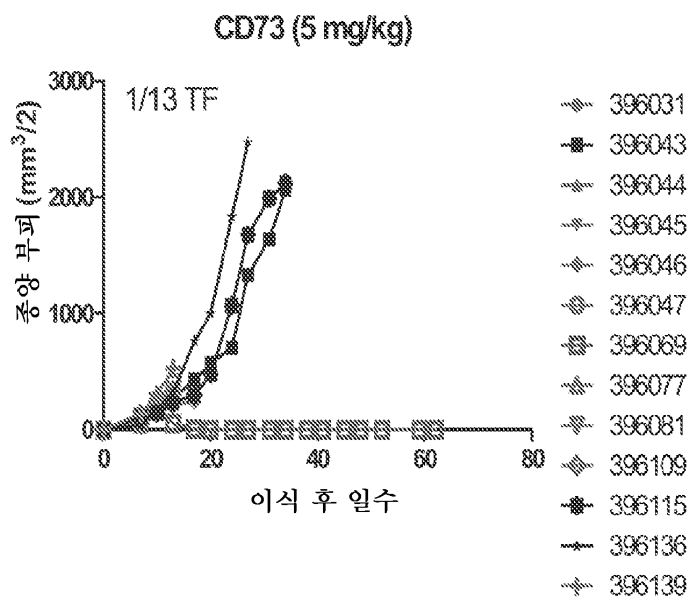
참조점:

□ 중앙값

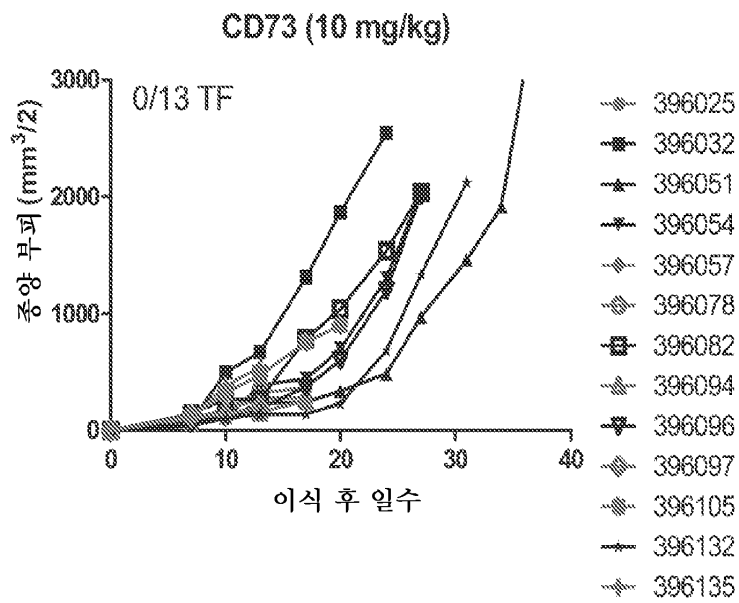
도면41a



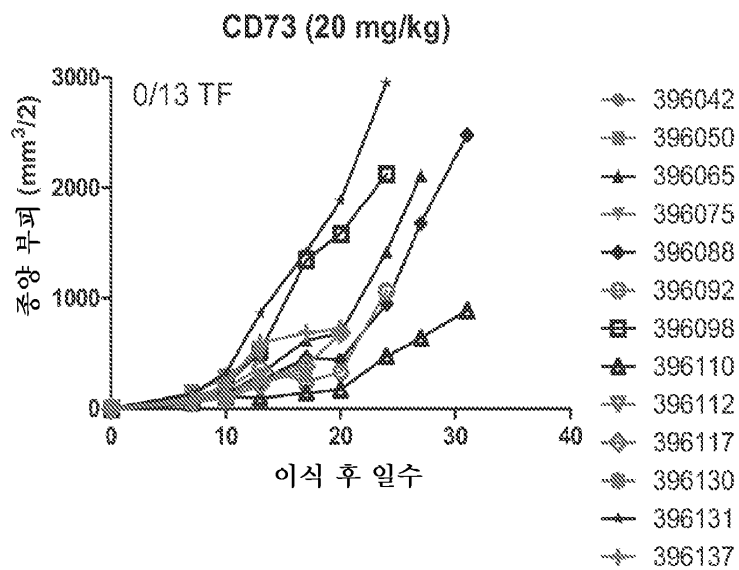
도면41b



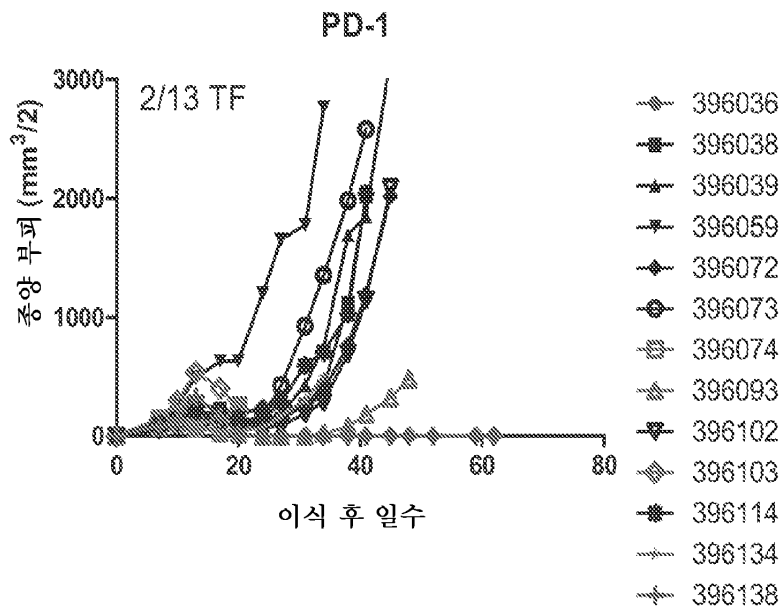
도면41c



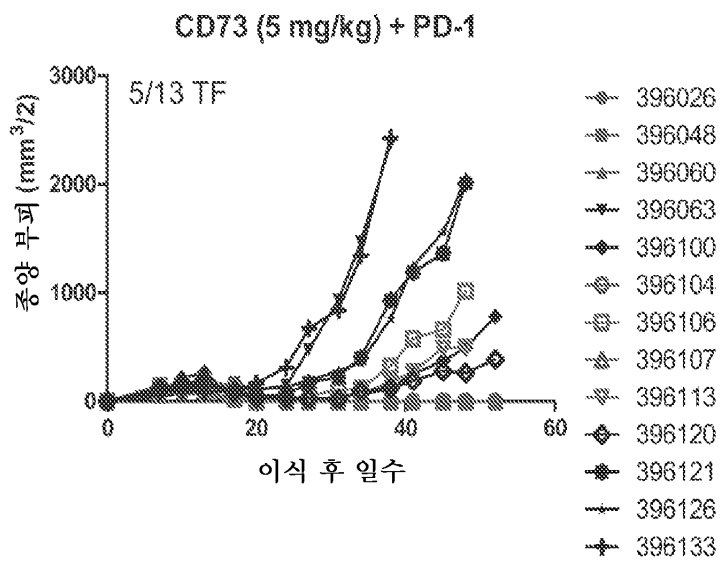
도면41d



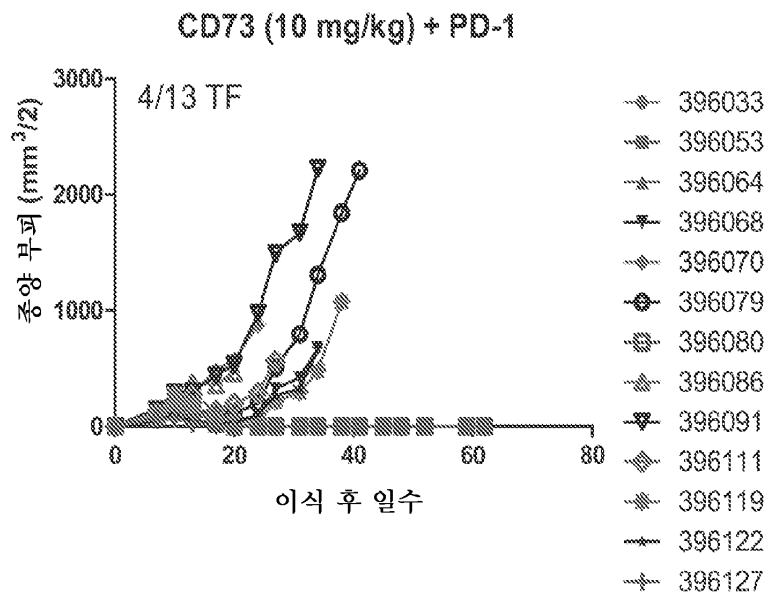
도면42a



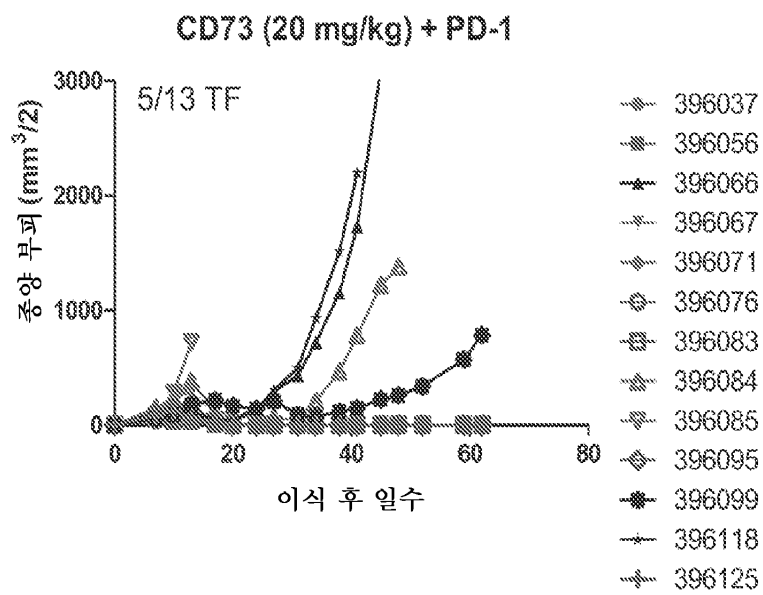
도면42b



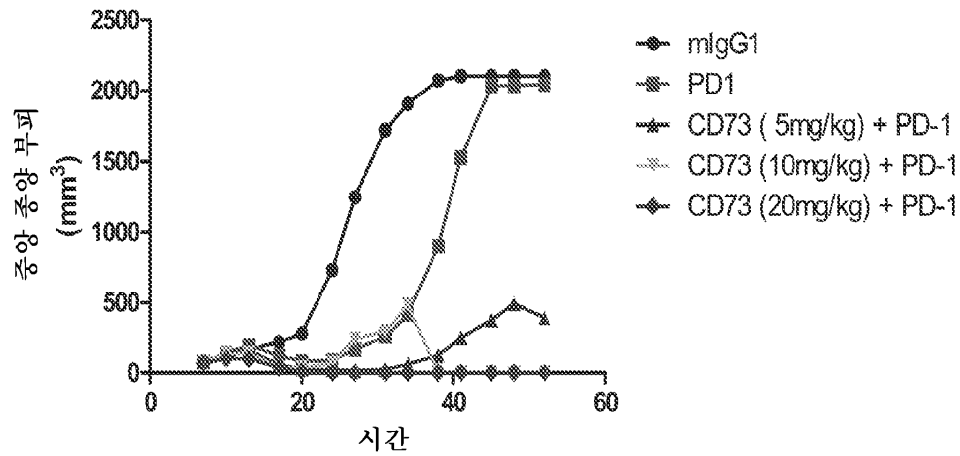
도면42c



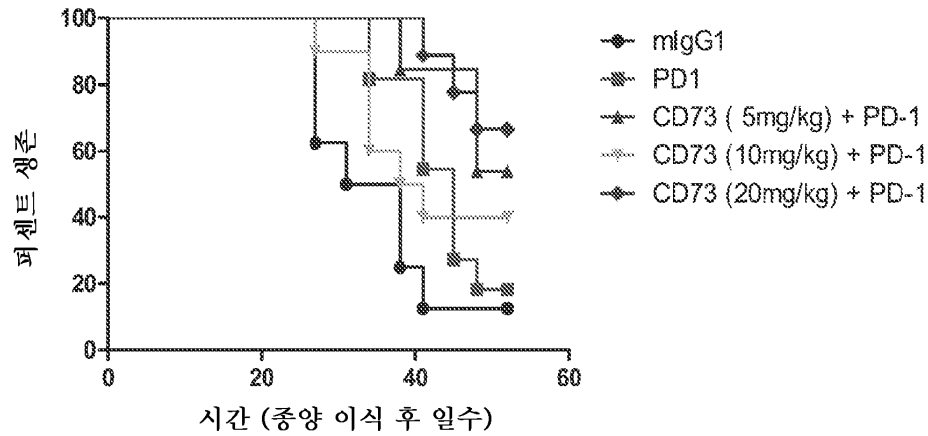
도면42d



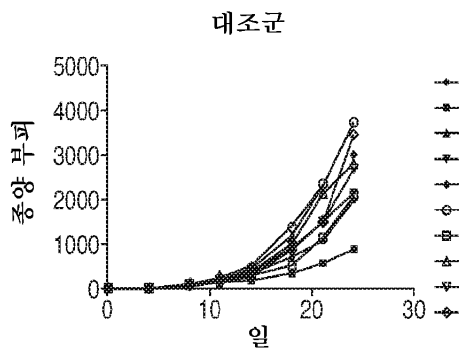
도면43



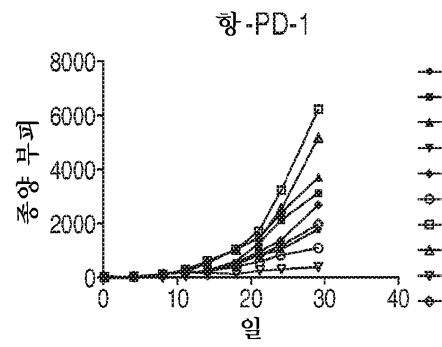
도면44



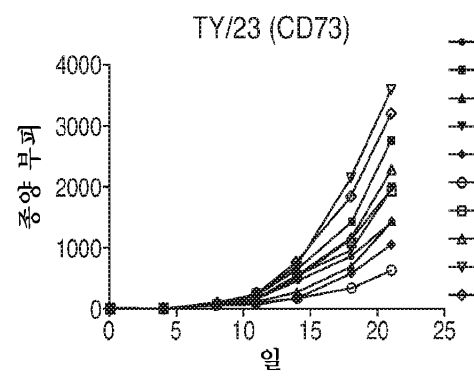
도면45a



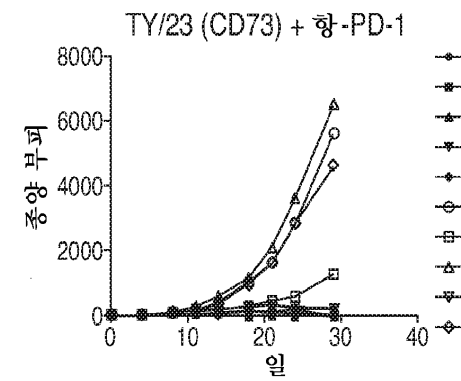
도면45b



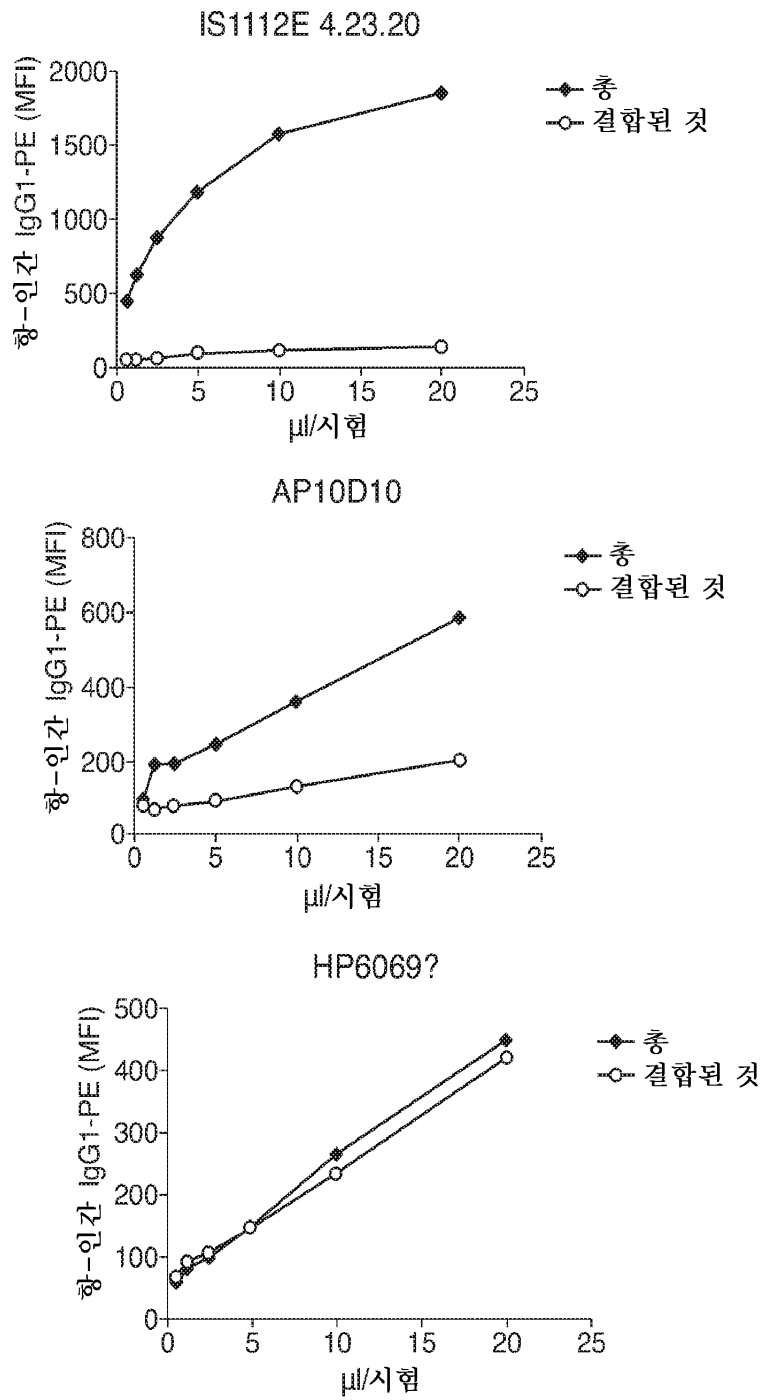
도면45c



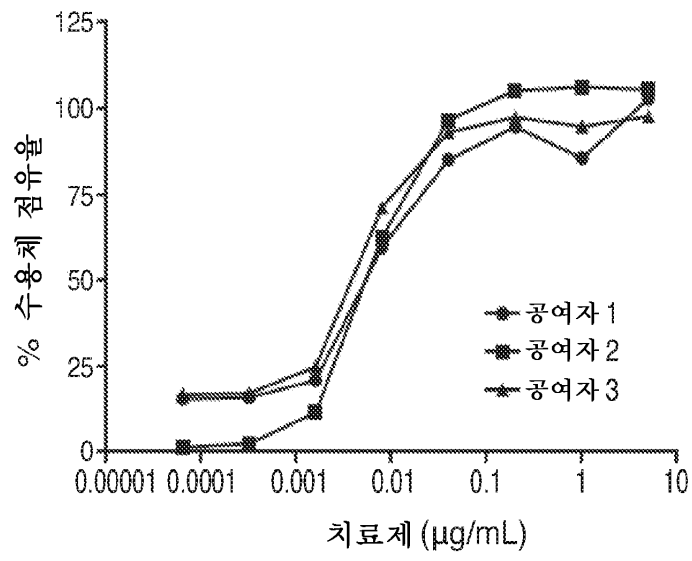
도면45d



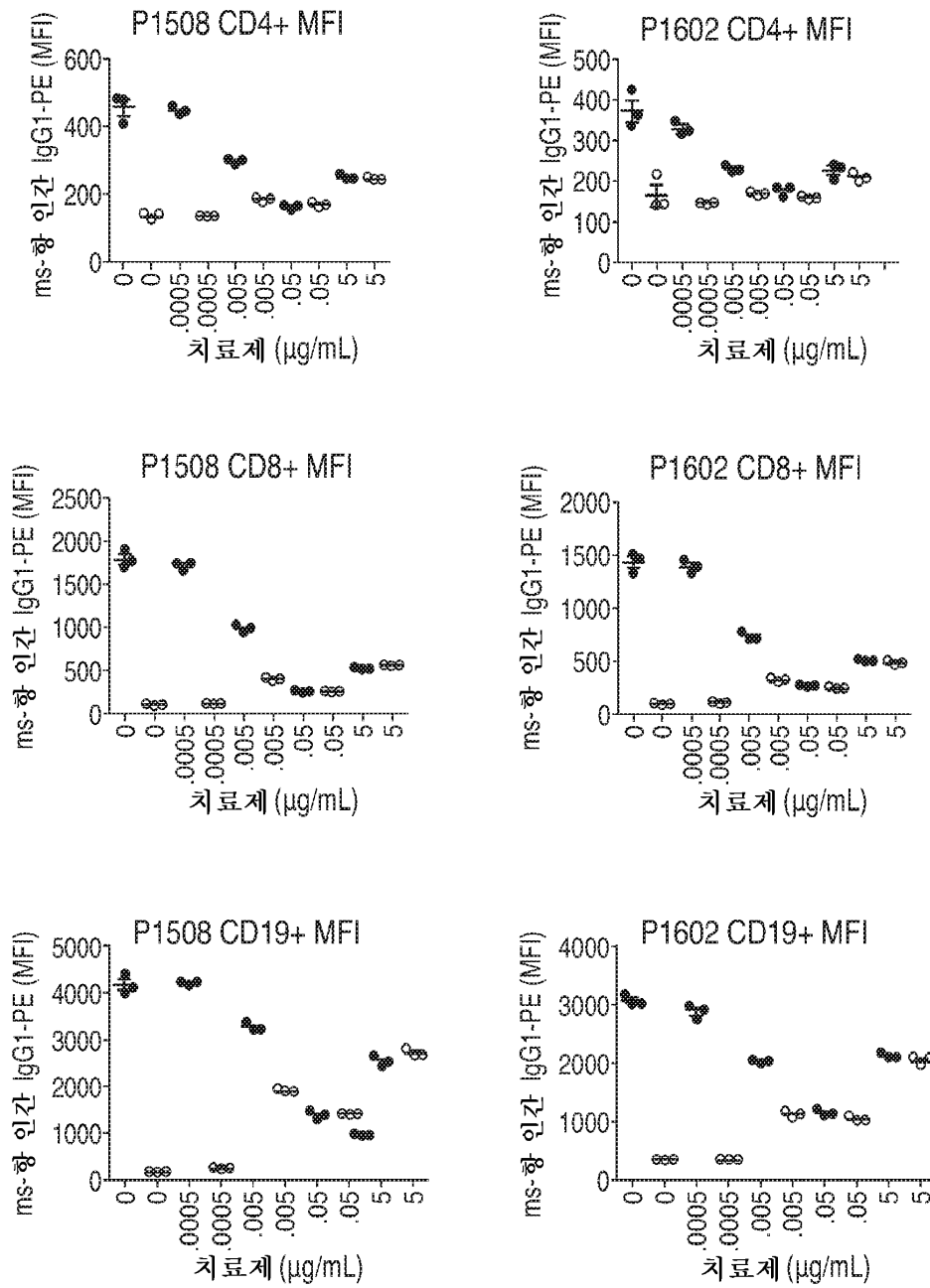
도면46



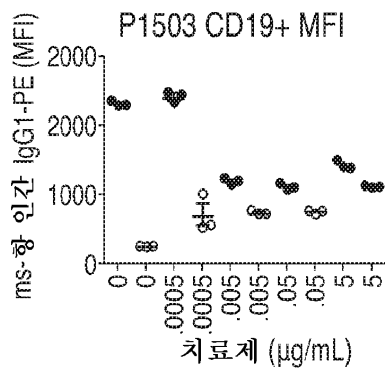
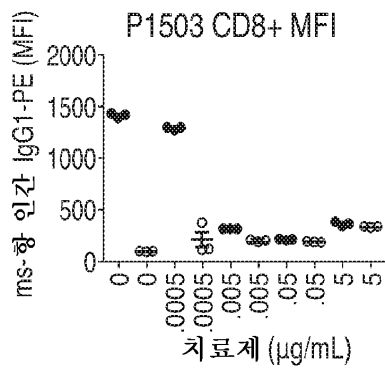
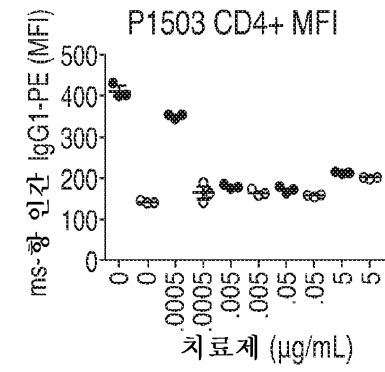
도면47



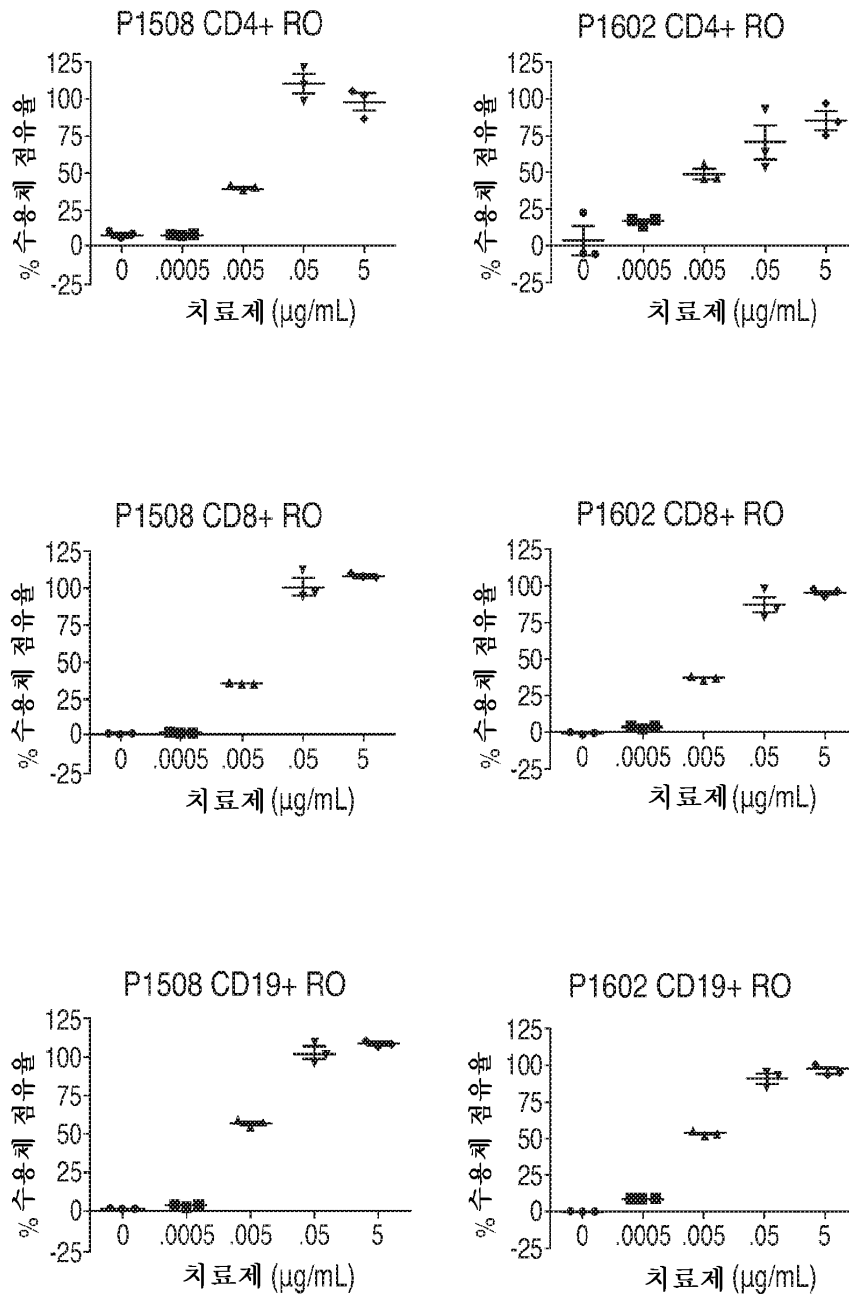
도면48i



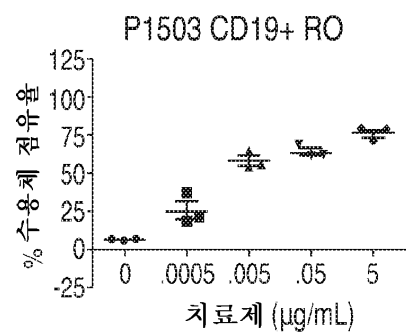
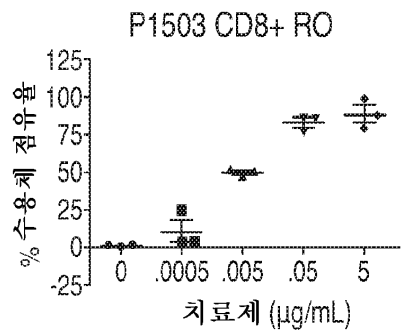
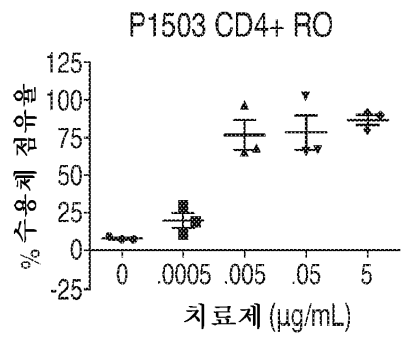
도면48ii



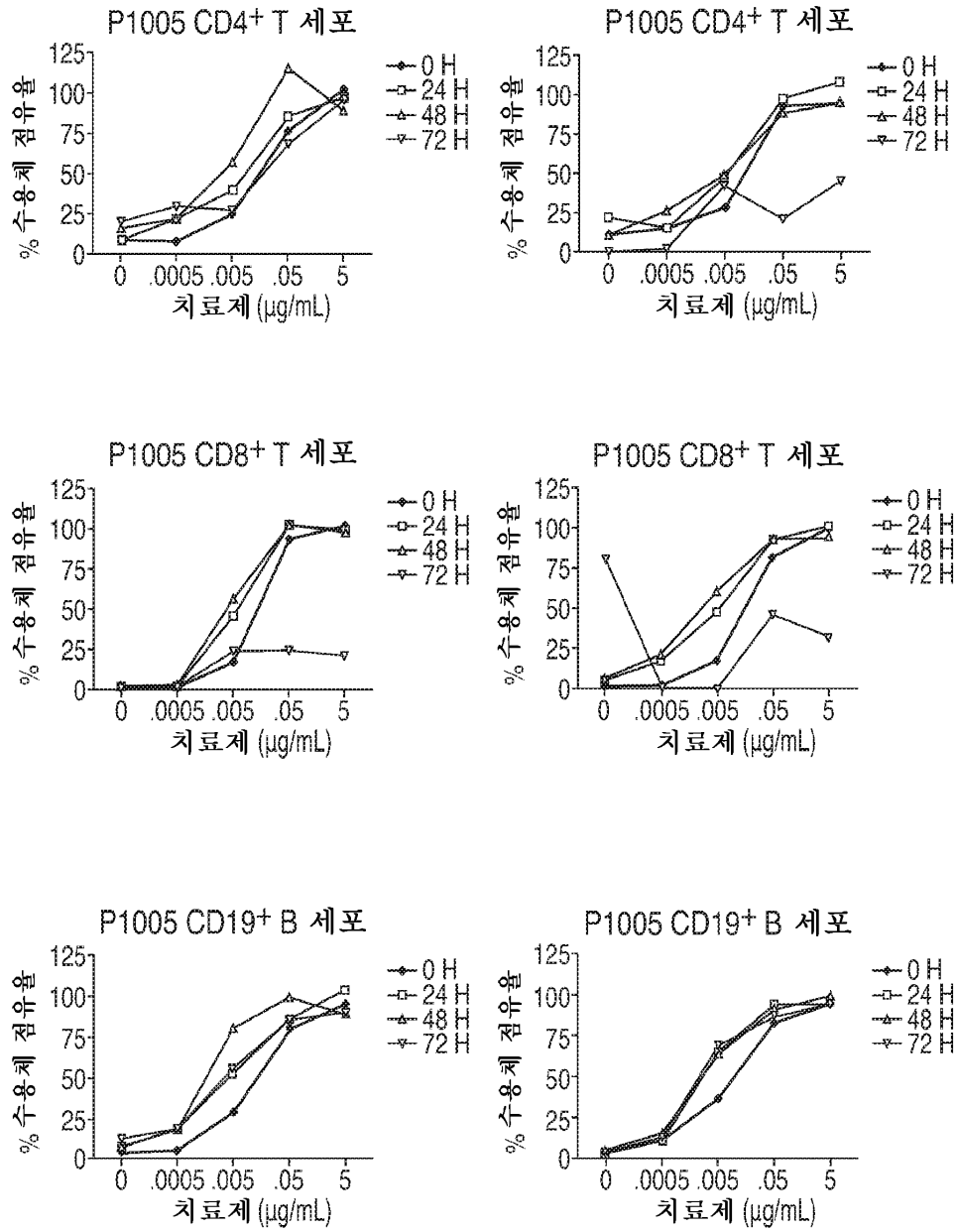
도면49i



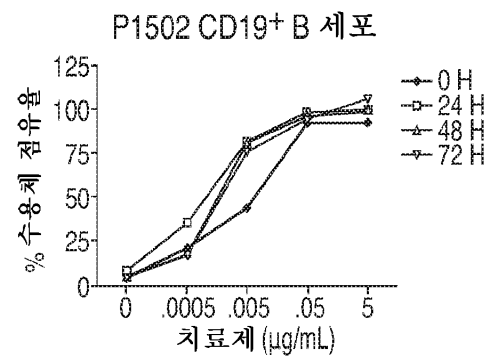
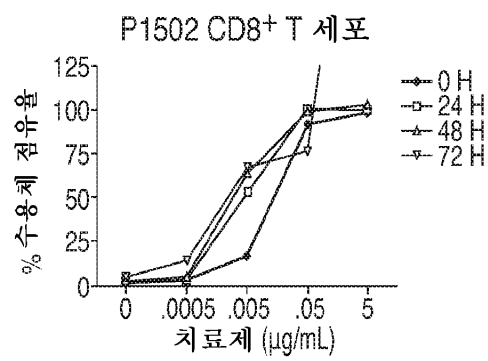
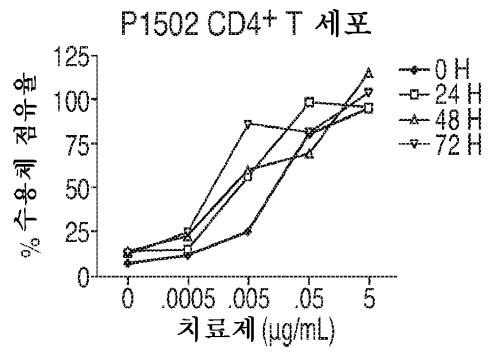
도면49ii



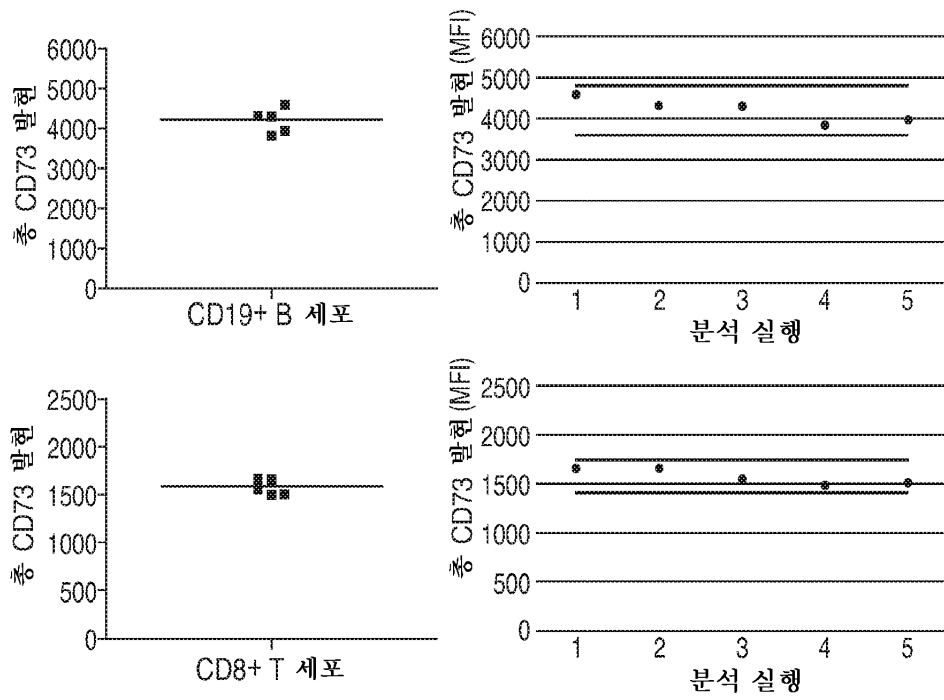
도면50i



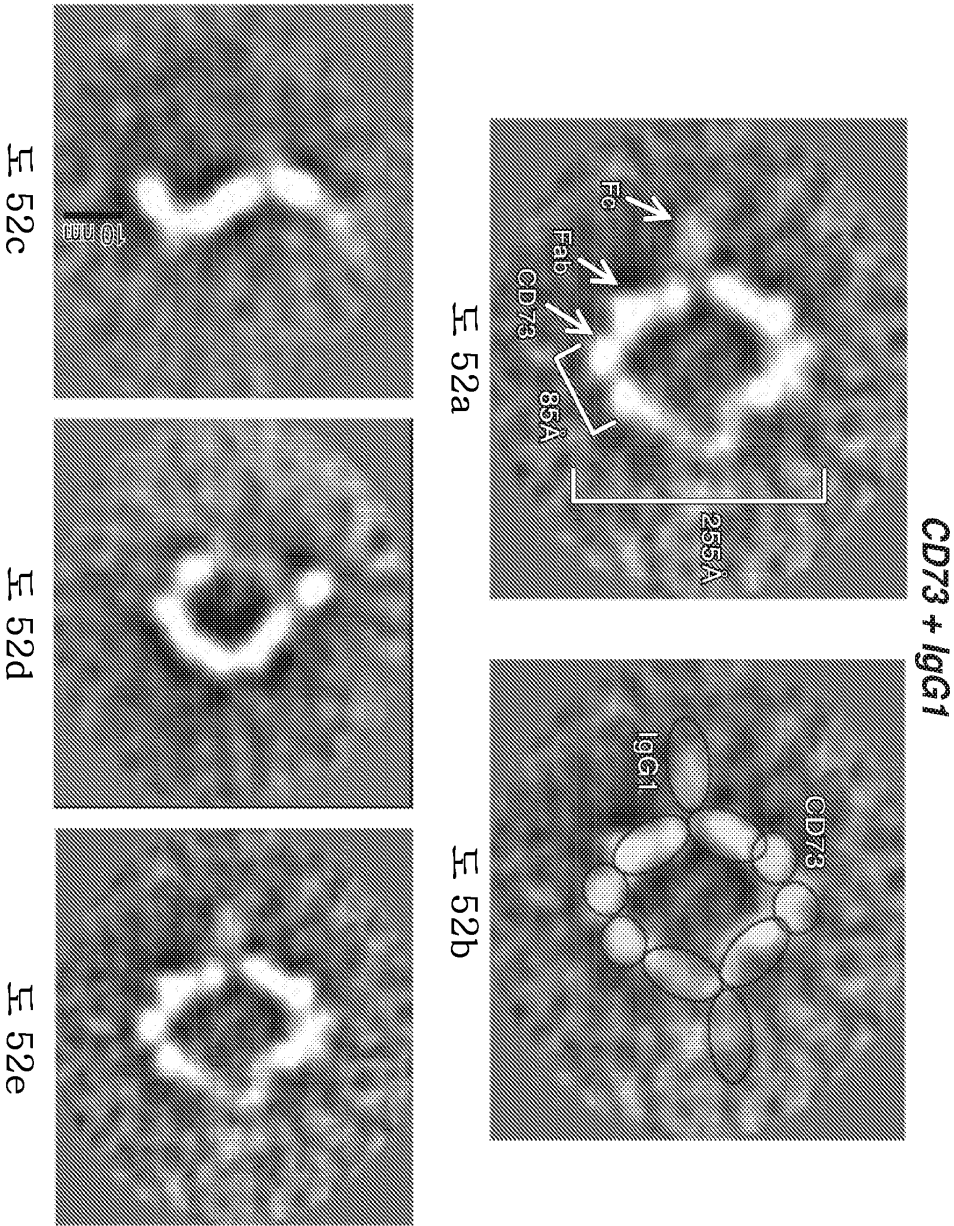
도면50ii



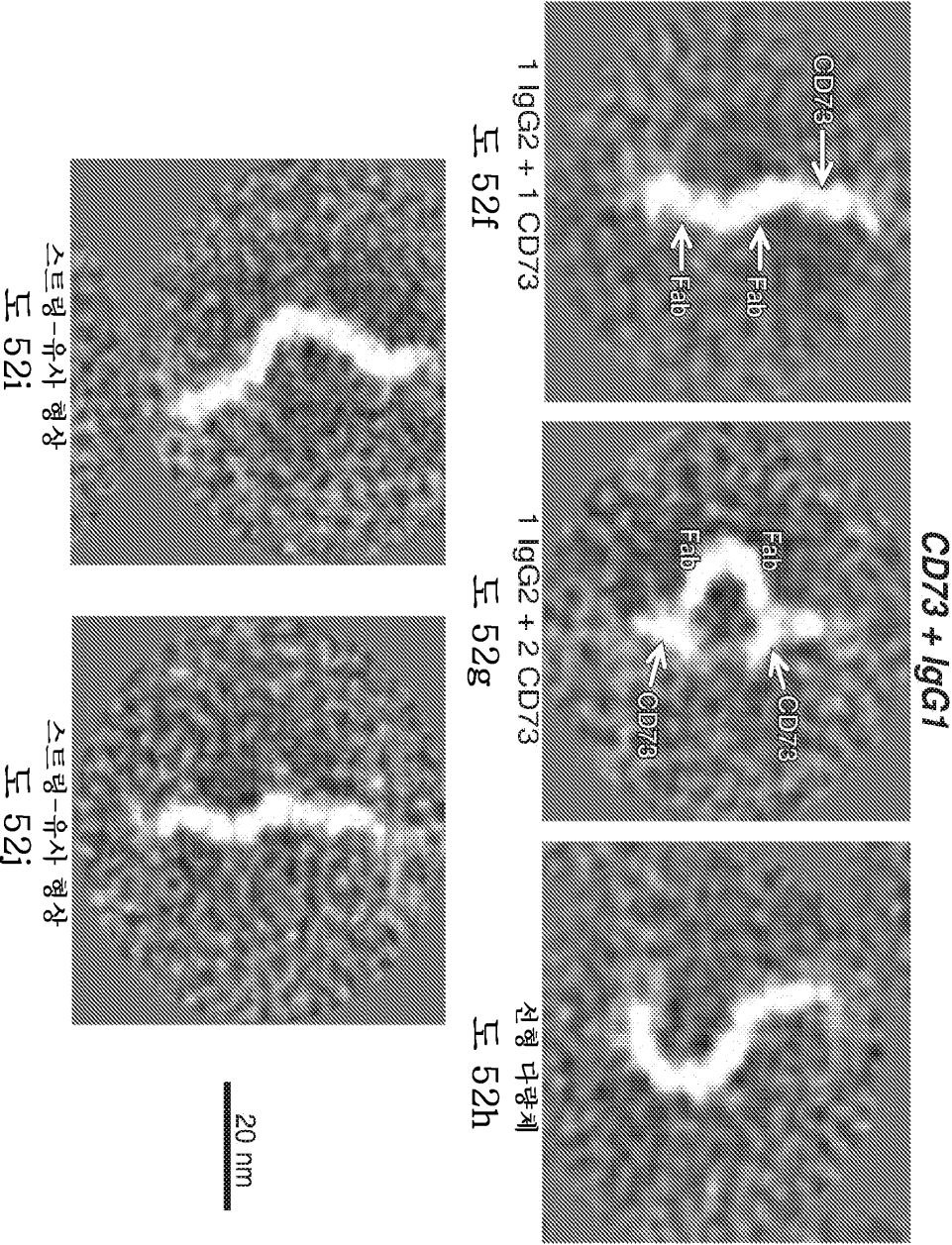
도면51



도면52i



도면52ii

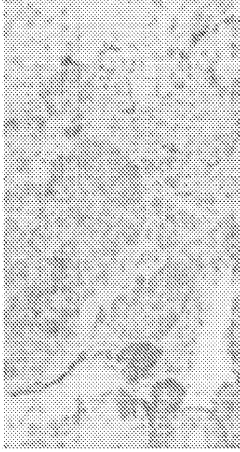


도면53

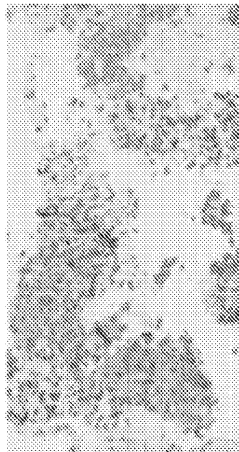
Pt 2-0006
스크린



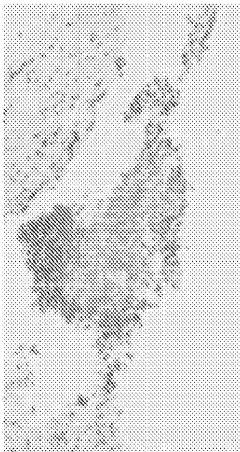
Pt 2-0006
투여-후



Pt 5-0008
스크린

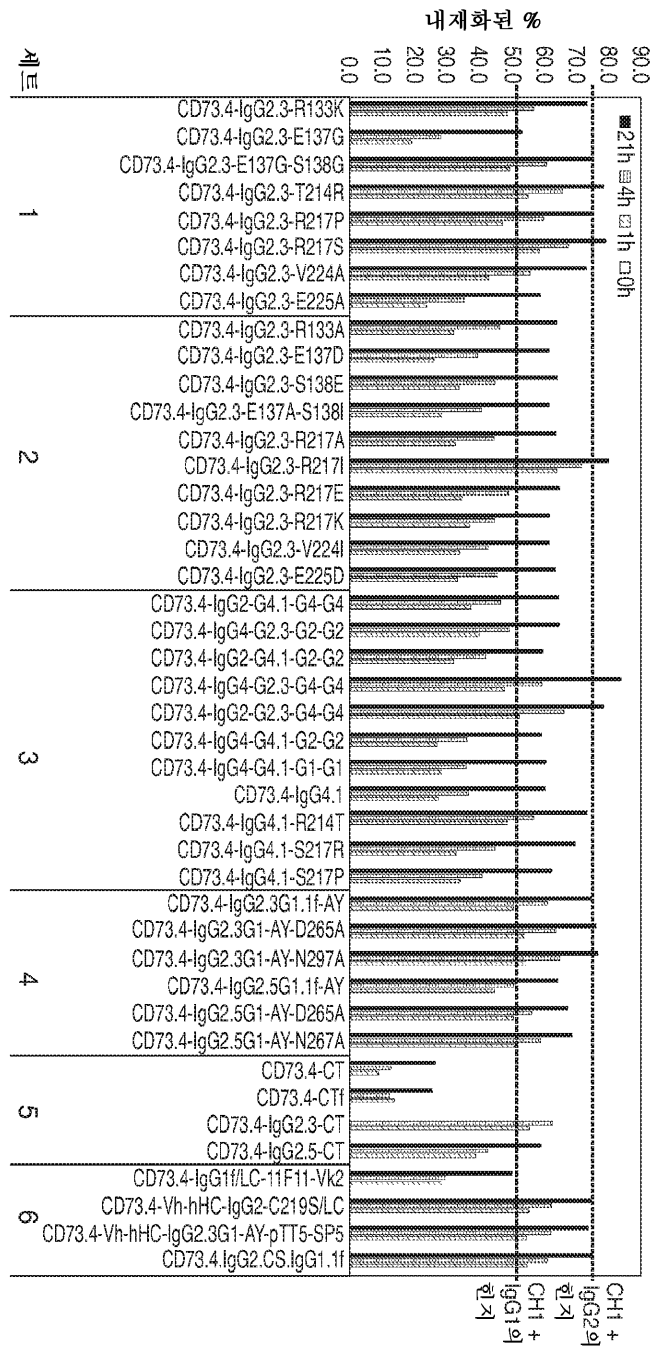


Pt 5-0008
투여-후

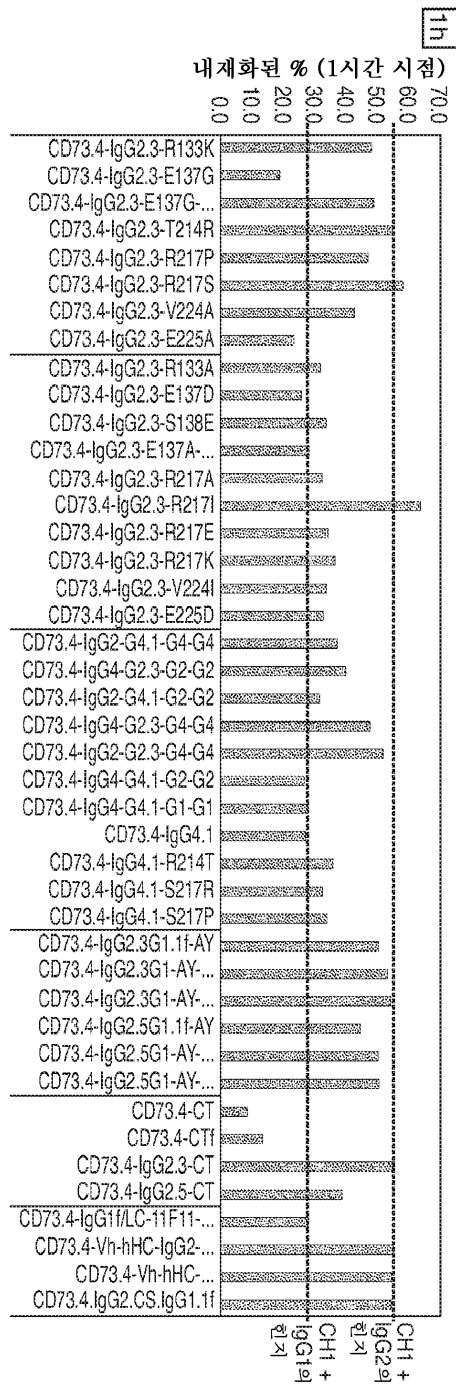


영상 분석					
환자	(3+) 퍼센트	(2+) 퍼센트	(1+) 퍼센트	퍼센트 양상	H-스코어
0008 투여-후	0.01	0.01	0.01	0.02	0.04
0008 스크린	0.65	1.21	0.96	2.81	5.31
0006 투여-후	0.07	0.23	0.16	0.46	0.83
0006 스크린	1.82	2.88	2.16	6.87	13.39

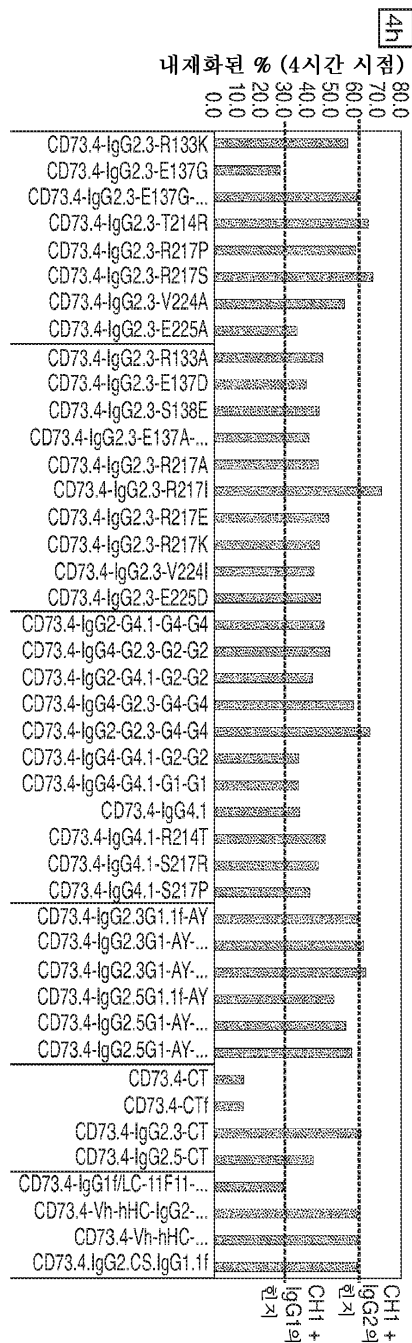
도면54



도면55a



도면55b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> COMBINATION THERAPY WITH ANTI-CD73 ANTIBODIES

<130> MXI-548PC

<140> PCT/US2017/020714

<141> 2017-03-03

<150> US 62/431,987
 <151> 2016-12-09
 <150> US 62/363,703
 <151> 2016-07-18
 <150> US 62/341,220
 <151> 2016-05-25
 <150> US 62/305,378
 <151> 2016-03-08
 <150> US 62/303,985
 <151> 2016-03-04
 <160> 472
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 574
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(574)

<223> Human CD73 isoform 1

<400> 1

Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu

1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu

20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser

35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu

50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu

65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr

85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala

100 105 110
Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile

115 120 125
Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile

130 135 140
Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro

145 150 155 160
Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr

165 170 175
Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val

180 185 190
Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys

195 200 205
Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu

210 215 220
Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val

225 230 235 240
Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys

245 250 255
Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly

260 265 270
Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly

275 280 285
Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His

290 295 300
Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile

305 310 315 320
Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr

325 330 335
Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser

340 345 350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met

355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val

370 375 380

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu

385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro

405 410 415

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

420 425 430

Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu

435 440 445

Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile

485 490 495

Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys

500 505 510

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val

515 520 525

Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly

530 535 540

Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu

545 550 555 560

Ile Phe Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln

565 570

<210> 2

<211> 524

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(524)

<223> Human CD73 isoform 2

<400> 2

Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu

1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu

20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser

35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu

50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu

65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr

85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala

100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile

115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys

195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu

210 215 220
 Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val

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

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

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

 420 425 430
 Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro
 435 440 445
 Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu
 450 455 460

Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr
 465 470 475 480
 Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile

485 490 495
 Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu Ile Phe
 500 505 510

Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln
 515 520

<210> 3

<211> 574

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(574)

<223> Cynomolgus CD73

<400> 3

Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Val

1 5 10 15
 Gly Ala Leu Leu Trp Ser Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu

20 25 30
 His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser

35 40 45
 Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu

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

65 70 75 80
 Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr

85 90 95
 Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala

100 105 110
 Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile

115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile

130

135

140

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

145

150

155

160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr

165

170

175

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

180

185

190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys

195

200

205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu

210

215

220

Thr Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val

225

230

235

240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys

245

250

255

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

260

265

270

Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly

275

280

285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His

290

295

300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile

305

310

315

320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr

325

330

335

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

340

345

350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met

355

360

365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val

370 375 380
Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu

385 390 395 400
Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro

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

420 425 430
Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu

435 440 445
Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys

450 455 460
Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg

465 470 475 480
Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Ile Tyr Lys Val Ile

485 490 495
Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys

500 505 510
Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val

515 520 525
Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly

530 535 540
Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu

545 550 555 560
Ile Phe Leu Ser Phe Cys Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln

565 570

<210> 4

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VH

<400> 4

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

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

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VH CDR1

<400> 5

Asn Tyr Gly Met His

1 5

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VH CDR2

<400> 6

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

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VH CDR3

<400> 7

Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VK1

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VK1 CDR1

<400> 9

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VK1 CDR2

<400> 10

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VK1 CDR3

<400> 11

Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Leu Thr

1 5

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VK2

<400> 12

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VK2 CDR1

<400> 13

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VK2 CDR2

<400> 14

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VK2 CDR3

<400> 15

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 16

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VH

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VH CDR1

<400> 17

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VH CDR2

<400> 18

Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 11

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VH CDR3

<400> 19

Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK1

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK1 CDR1

<400> 21

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp

1

5

10

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK1 CDR2

<400> 22

Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly

1

5

<210> 23

<211> 8

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK1 CDR3

<400> 23

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1

5

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK2

<400> 24

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK2 CDR1

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK2 CDR2

<400> 26

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK2 CDR3

<400> 27

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK3

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK3 CDR1

<400> 29

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK3 CDR2

<400> 30

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK3 CDR3

<400> 31

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 32

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 VH

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 VH CDR1

<400> 33

Asn Tyr Gly Met His

1

5

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 VH CDR2

<400> 34

Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 35

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 VH CDR3

<400> 35

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

1

5

10

<210> 36

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 VK1

<400> 36

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 VK1 CDR1

<400> 37

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 VK1 CDR2

<400> 38

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 VK1 CDR3

<400> 39

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 40

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VH1

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Gly Leu Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VH1 CDR1

<400> 41

Asn Tyr Gly Leu His

1 5

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic: 10D2 VH1 CDR2

<400> 42

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

1 5 10 15

Gly

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VH1 CDR3

<400> 43

Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Gly Leu Asp Val

1 5 10

<210> 44

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VK1

<400> 44

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

1 5 10 15

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

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

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VK1 CDR1

<400> 45

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VK1 CDR2

<400> 46

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VK1 CDR3

<400> 47

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Thr

1 5

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VK2

<400

> 48

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VK2 CDR1

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VK2 CDR2

<400> 50

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VK2 CDR3

<400> 51

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 52

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 VH

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Asn Asn Asp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 53

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 VH CDR1

<400> 53

Asp Tyr Ala Met His

1

5

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 VH CDR2

<400> 54

Gly Ile Ser Trp Asn Asn Asn Asp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 VH CDR3

<400> 55

Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr

1

5

10

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 VK1

<400> 56

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 VK1 CDR1

<400> 57

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 VK1 CDR2

<400> 58

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 VK1 CDR3

<400> 59

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 60

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 VH

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 VH CDR1

<400> 61

Asn Tyr Gly Met His

1 5

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 VH CDR2

<400> 62

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 63

<211>

> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 VH CDR3

<400> 63

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

1 5 10

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 VK1

<400> 64

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 65

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 VK1 CDR1

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 VK1 CDR2

<400> 66

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 VK1 CDR3

<400> 67

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 68

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VH

<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 Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VH CDR1

<400> 69

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VH CDR2

<400> 70

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

1 5 10 15

Gly

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VH CDR3

<400> 71

Glu Phe Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK1

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK1 CDR1

<400> 73

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 74

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK1 CDR2

<400> 74

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK1 CDR3

<400> 75

Gln Gln Phe Ser Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 76

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK2

<400> 76

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

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

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

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK2 CDR1

<400> 77

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK2 CDR2

<400> 78

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK2 CDR3

<400> 79

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 80

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E11 VH

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Trp Leu Leu Phe Asp Asn Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E11 VH CDR1

<400> 81

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E11 VH CDR2

<400> 82

Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E11 VH CDR3

<400> 83

Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Trp Leu Leu Phe Asp Asn

1 5 10

<210> 84

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E11 VK1

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

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

100 105
<210> 85
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 6E11 VK1 CDR1

<400> 85
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 6E11 VK1 CDR2
<400> 86

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 87
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 6E11 VK1 CDR3
<400> 87

Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Thr
1 5

<210> 88

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 VH

<400> 88

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Tyr Gly Ser Gly Ser Ser Phe Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 89

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 VH CDR1

<400> 89

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 VH CDR2

<400> 90

Asp Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 91

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 VH CDR3

<400> 91

Asp Ile Tyr Gly Ser Gly Ser Ser Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 VK1

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 93

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 VK1 CDR1

<400> 93

Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 94

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 VK1 CDR2

<400> 94

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 VK1 CDR3

<400> 95

Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 96

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 epitope #1

<400> 96

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Asp Ala

<210> 97

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 epitope #2

<400> 97

Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly
 1 5 10 15

<210> 98

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wildtype IgG1 CH1

<400> 98

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

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

<210> 99

<211> 553

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: His-tagged CD73

<400> 99

Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu

1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu

20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser

35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu

50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu

65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr

85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala

100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile

115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys

195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
210 215 220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
245 250 255

Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
260 265 270

Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
275 280 285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
340 345 350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Thr Phe Trp Asn His Val
370 375 380

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro
405 410 415

Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys
420 425 430

Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu
435 440 445

Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys

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

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val
 515 520 525
 Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly
 530 535 540
 Arg Ile Lys His His His His His His
 545 550

<210> 100

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 (full length heavy chain)

<400> 100

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

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

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

100 105 110
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

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

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

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

 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445
<210> 101
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 11F11 (full length light chain 1)
<400> 101
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

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

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

210
<210> 102
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 11F11 (full length light chain 2)
<400> 102

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 103

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 (full length heavy chain)

<400> 103

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

35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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

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

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

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

 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450
<210> 104
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 4C3 (full length light chain 1)
<400> 104
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 105
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 4C3 (full length light chain 2)
 <400> 105

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

35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

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

 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 106
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 4C3 (full length light chain 3)
 <400> 106
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

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

 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 107
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 4D4 (full length heavy chain)
 <400> 107

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Arg Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
210 215 220
Cys Val Glu 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 Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Thr 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
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

 <210> 108
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 4D4 (full length light chain 1)
 <400> 108
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

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

 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 109
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 (full length heavy chain)

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Gly Leu Asp Val Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

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

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

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

 420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 110

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 (full length light chain 1)

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

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

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210

> 111

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 (full length light chain 2)

<400> 111

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 112

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 (full length heavy chain)

<400> 112

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Asn Asn Asp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95
Val Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

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

130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

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

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

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

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

450

<210> 113

<211> 214

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 (full length light chain 1)

<400> 113

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 114

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 (full length heavy chain)

<400> 114

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

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

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

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

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

435 440 445

<210> 115

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 (full length light chain 1)

<400> 115

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 116

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 (full length heavy chain)

<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 Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

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

<210> 117

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 (full length light chain 1)

<400> 117

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

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

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

130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

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

 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 118
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 5F8 (full length light chain 2)
 <400> 118
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

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

130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 119
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic: 6E11 (full length heavy chain)
 <400> 119
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

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

Gln Gly Ile 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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

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

435 440 445
Pro Gly Lys
450
<210> 120
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 6E11 (full length light chain 1)
<400> 120
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

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

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

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 121

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 (full length heavy chain)

<400

> 121

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

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

Pro Gly Lys
 450

<210> 122

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 (full length light chain 1)

<400> 122

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 123

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge C219S

<400> 123

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 124

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 CH1 (wildtype)

<400> 124

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

<210> 125

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 CH2 + A330S and P331S

<400> 125

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

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

100

<210> 126

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(330)

<223> Human IgG1 constant region

<400> 126

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

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

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

130

135

140

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

<210> 127

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(330)

<223> Human IgG1 constant region (allotype variant)

<400> 127

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

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

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

<210> 128

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 CH3 + E356 and M358

<400> 128

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

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

85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 129

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 constant region

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

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

<210> 130

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 constant region

<400> 130

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

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

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

325

<210> 131

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(107)

<223> Human IgG1 kappa light chain (CL)

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain C-terminus

<400> 132

Leu Ser Pro Gly Lys

1 5

<210> 133

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f, AA sequence

<400> 133

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

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

210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 134

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f, NT sequence

<400> 134

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcaactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat	180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
agcagctggt accctgattc ttttgataac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct	360
tcagcgtcga ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc	420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacgggtg	480
tcgtggaact caggcgtctc gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcaactt cggcacccag	600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag	660
cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc	720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccaggctc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ccccggttaa a	1341

<210> 135

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.4 VH (a.a.)

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 136

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wildtype IgG2 hinge

<400> 136

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 137

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wildtype IgG1 CH2

<400> 137

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

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

<210> 138

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Wildtype IgG1 CH3

<400> 138

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

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

85

90

95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

100

105

<210> 139

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VH - Nucleotide Sequence

<400> 139

caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcaa cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggt 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180

ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtgtgt attactgtgc gagagggggc 300

agcagctggt accctgattc ttttgatac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tca 363

<210> 140

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VK1 - Nucleotide Sequence

<400>

> 140

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc 60

ctctctgca gggccagtc ggggtgttagc agctacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggcc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagttttatc ctgtcagcag cgtagcaact ggcatctcac tticggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 141

<211> 321

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 VK2 - Nucleotide Sequence

<400> 141

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca	120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctctcac ttccggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 142

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VH - Nucleotide Sequence

<400> 142

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttgat gattatgcca tgactgggt ccggcaagct	120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga agagtggtag cataggctat	180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attacttgtt aaaagggtat	300
tacgttattt tgactggcct tgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca	360

<210> 143

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK1 - Nucleotide Sequence

<400> 143

gaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc agtggttagc agctacttag cctggtagc gcagaaacct	120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccagca gggccactgg catcccagac	180
agggttcagt gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag actggagcct	240
gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatggttagc caccgtcac ttccggcgga	300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 144

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK2 - Nucleotide Sequence

<400> 144

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

ttcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120

gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctccaac gtccggccag 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 145

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 VK3 - Nucleotide Sequence

<400> 145

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

ttcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120

gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctccaac gtccggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 146

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 VH - Nucleotide Sequence

<400> 146

caggtgcagc tggtaggagtc tggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgctcggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt cgcaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagggtat	300
aacagcaggt ggtaccctga tgcttttgat atctggggcc aagggaacaat ggtcacctgc	360
tcttca	366

<210> 147

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 VK1 - Nucleotide Sequence

<400> 147

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca	120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tticggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 148

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VH1 - Nucleotide Sequence

<400> 148

caggtgcagc tggcggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cgctcggatt caccttcagt aactatggcc tgcactgggt cgcaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atacggtatg atggaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagggggggc	300
agcagctggt acccgacgg tttggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc	360
tca	363

<210> 149

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VK1 - Nucleotide Sequence

<400> 149

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtc gggcattagc agtgcttttag cctgggtatca gcagaaacca	120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca	180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accccacttt cggcggaggg	300
accaaggtgg agatcaaa	318

<210> 150

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 VK2 - Nucleotide Sequence

<400> 150

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtc gggattagc agctggtttag cctgggtatca gcagaaacca	120

gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac ttccggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 151

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 VH - Nucleotide Sequence

<400> 151

gaagtgcagc tgggtggaatc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc	60

tcctgtgcag ccctctggatt cacctttgat gattatgcca tgactgggt cgggcaagct	120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga ataataatga cataggctat	180

gcggactctg tgaagggccg attcatcadc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attatttgtt aaaaggttat 300
tacgttattt tgacttgtct tgactactgg ggccaggga ccccggtcac cgtctcctca 360
<210> 152
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 11A6 VK1 - Nucleotide Sequence
<400>
> 152
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc ggccgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagt gcagaaacca 120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tticggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321
<210> 153
<211> 363
<212> DNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 24H2 VH - Nucleotide Sequence
<400> 153
caggtgcaac tggaggagtc tggggaggc gtggtccagc ctgggagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaggtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggcttgtt attactgtgc gagagggggc 300
agcagctggt acctgatgc ttttgatatc tggggccaag ggacaatgtt caccgtctct 360
tca 363
<210> 154
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 VK1 - Nucleotide Sequence

<400> 154

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca	120
gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctctcac tttcggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 155

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VH - Nucleotide Sequence

<400> 155

gaggtgcagc tggtaggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgactgggt ccgccaagct	120
ccagggaagg ggctgggtg ggtctcacgt attattagtg atgggagtag cacaggttac	180

gcggattccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagagagttt	300
agcagtggct ggtactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca	357

<210> 156

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK1 - Nucleotide Sequence

<400> 156

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtc gggcattagc agtgcttag cctggtagc gcagaaacca	120

gggaaagctc ctaagtcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttagtagtt accctcgac gttcgccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

<210> 157

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK2 - Nucleotide Sequence

<400> 157

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgiaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacaggt ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 158

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E11 VH - Nucleotide Sequence

<400>

158

gaagtgcagc tggctggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgactgggt cgggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttga atagtgggtg cataggctac 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagg 300

tattacagca gttggctcct ctttgacaac tggggccagg gaattctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 159

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E11 VK1 - Nucleotide Sequence

<400> 159

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cattatggta gctcattcac tticggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 160

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 VH - Nucleotide Sequence

<400> 160

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacaga ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagtgtga atagtatat tatagctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tctagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatt 300

tatggttcgg ggagttcttt ttttgactac tggggccagg gaatcctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 161

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 VK1 - Nucleotide Sequence

<400> 161

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc gtatattagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120

gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatcatagtt accctccac cticggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 162

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2-IgG1f2 (MHCCR)

<400> 162

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

195 200 205

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

210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

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

<210> 163

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2CS-IgG1f2 (MHCCR)

<400> 163

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

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
 Lys Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

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

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

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

 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 164

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2-IgG1f2 (MHCCR)

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 165
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IgG2CS-IgG1f2 (MHCCR)
<400> 165
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 166

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2-IgG1.1f (MHCCR)

<400> 166

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

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

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

305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 167

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2CS-IgG1.1f (MHCCR)

<400> 167

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

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

 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 168

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2-IgG1.1f (MHCCR)

<400> 168

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

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

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

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

<210> 169

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2CS-IgG1.1f (MHCCR)

<400> 169

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

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

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165

170

175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180

185

190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

195

200

205

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

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

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

290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 170

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.3 VH (a.a)

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 171

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.5 VH (a.a)

<400> 171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 172

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.6 VH (a,a)

<400> 172

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

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

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

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 173

 $\langle 211 \rangle$ 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.7 VH (a.a)

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Leu Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.8 VH (a.a)

<400> 174

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

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

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

<210> 175

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.9 VH (a.a)

<400> 175

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

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

[illegible]

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.10 VH (a.a)

<400> 176

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

50					55					60						
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Gly	Ser	Ser	Trp	Tyr	Pro	Asp	Ser	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	
					100					105					110	
Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
					115					120						

<210> 177

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.11 VH (a.a)

<400> 177

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 178

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2/IgG1 hybrid hinge

<400> 178

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 179

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 C219S/IgG1 hybrid hinge

<400> 179

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15
Leu Gly Gly

<210> 180

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2-IgG1f

<400> 180

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

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

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

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

 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 181
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG1-IgG2CS-IgG1f
 <400> 181
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

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

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

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 182

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2-IgG1f

<400> 182

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

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

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

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 183
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2CS-IgG1f

<400> 183

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 184
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG1.1f
<400> 184
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

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

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser 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

<210> 185

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 185

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

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

100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val			
210	215	220	
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe			
225	230	235	240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
245	250	255	
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
260	265	270	
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
275	280	285	
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val			
290	295	300	
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
305	310	315	320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
325	330	335	
Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
340	345	350	

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

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

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

<210> 186

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f

<400> 186

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val			
210	215	220	
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe			
225	230	235	240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
245	250	255	
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
260	265	270	
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
275	280	285	
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
290	295	300	
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
305	310	315	320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
325	330	335	
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
340	345	350	

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

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

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

<210> 187

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f

<400> 187

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

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

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

35 40 45

Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

100 105 110
 Gln Gly Thr Met 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly

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

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

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly

450

<210> 188

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 188

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

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

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

 210 215 220
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

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

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 189

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f (identical to
SEQ ID NO: 133, except lacks C-terminal lysine)

<400> 189

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

<210> 190

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG1.1f

<400> 190

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

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

85	90	95	
Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly			
100	105	110	
Gln Gly Thr Met 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys			
210	215	220	
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly			
225	230	235	240
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
245	250	255	
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
260	265	270	
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
275	280	285	
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
290	295	300	
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
305	310	315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile			
325	330	335	

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 191

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 191

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

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

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

Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

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

325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

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

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

 <210> 192
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
 <400> 192
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

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

 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

<210> 193

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG1.1f

<400> 193

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly
 225 230 235 240
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

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

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

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

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

 Pro Gly
 450
 <210> 194
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S
 <400> 194
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

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

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

 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

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

 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 195
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
 <400> 195
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

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

325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

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

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

 <210> 196
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG1.1f
 <400> 196
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Met 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly
 225 230 235 240
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

Pro Gly

450

<210> 197

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

305						310						315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile		
				325					330					335			
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro		
			340					345					350				
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu		
		355					360					365					
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn		
	370						375				380						
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser		
385				390						395					400		
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg		
			405						410				415				
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu		
		420						425				430					
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly				
	435						440				445						
<210>	198																
<211>	446																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Synthetic: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f																
<400>	198																
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg		
1			5				10					15					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ser	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr		
		20					25				30						
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
	35						40				45						
Ala	Val	Ile	Leu	Tyr	Asp	Ser	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val		
50						55					60						

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

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

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

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

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

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

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

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

 <210> 199
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG1.1f
 <400> 199

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

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

65						70						75						80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
					85					90					95				
Ala	Arg	Gly	Gly	Ser	Ser	Trp	Tyr	Pro	Asp	Ser	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly				
					100					105					110				
Gln	Gly	Thr	Met	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	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys				
210					215					220									
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly				
225					230					235					240				
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met				
					245					250					255				
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His				
260					265					270									
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val				
275					280					285									
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr				
290					295					300									
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly				
305					310					315					320				

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 200

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 200

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

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

305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

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

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

<210> 201
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f

<400> 201
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

[illegible]

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	Tyr	Cys				
85					90					95									
Ala	Arg	Gly	Gly	Ser	Ser	Trp	Tyr	Pro	Asp	Ser	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly				
100					105					110									
Gln	Gly	Thr	Met	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	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys				
210					215					220									
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly				
225					230					235					240				
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met				
245					250					255									
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His				
260					265					270									
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val				
275					280					285									
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr				
290					295					300									
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gln				

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

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

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly
 450
 <210> 203
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S
 <400> 203
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50					55					60									
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr				
65					70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
85					90					95									
Ala	Arg	Gly	Gly	Ser	Ser	Trp	Tyr	Pro	Asp	Ser	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly				
100					105					110									
Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser				
115					120					125									
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala				
130					135					140									
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val				
145					150					155					160				
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala				
165					170					175									
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val				
180					185					190									
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His				
195					200					205									
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Ser	Cys				
210					215					220									
Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val				
225					230					235					240				
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr				
245					250					255									
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu				
260					265					270									
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys				
275					280					285									
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser				
290					295					300									

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
<210> 204
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
<400> 204
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

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

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

305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

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

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

<210> 205

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f

<400> 205

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

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr				
65					70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
85					90					95									
Ala	Arg	Gly	Gly	Ser	Ser	Trp	Tyr	Pro	Asp	Ser	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly				
100					105					110									
Gln	Gly	Thr	Met	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	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys				
210					215					220									
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly				
225					230					235					240				
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met				
245					250					255									
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His				
260					265					270									
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val				
275					280					285									
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr				
290					295					300									
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gln				

305						310						315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile		
				325					330					335			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val		
			340					345				350					
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser		
		355					360				365						
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu		
	370					375					380						
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro		
385				390						395					400		
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val		
				405					410				415				
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met		
		420						425				430					
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser		
	435					440					445						
Pro	Gly																
	450																
<210>	206																
<211>	446																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Synthetic: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S																
<400>	206																
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg		
1			5				10					15					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr		
		20					25				30						
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
	35					40					45						

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

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

[illegible]

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

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

<210> 207

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f

<400> 207

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

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

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

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

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

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 208
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG1.1f
 <400> 208
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80

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

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

 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu
 225 230 235 240
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270

 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser
 325 330 335

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

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

Ser Pro Gly

450

<210> 209

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 209

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Arg Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

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

Cys Val Glu 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 Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

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

290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Thr 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
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

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

<210> 210

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f

<400> 210

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Arg Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

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

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

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

Cys Val Glu 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 Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

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

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

290	295	300	
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr			
	325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
	340	345	350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
	355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
	370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
	405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
	420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	435	440	445
<210> 211			
<211> 1347			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG1.1f			
<400> 211			
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc			60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct			120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga agagtggtag cataggctat			180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat			240
ctgcaaata acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc caaagggtat			300
tacgttatatt tgactggcct tgactactgg ggccaggga cccctggcac cgtctcctca			360

gcgtcgacca agggcccctc cgtgtttcct ctggcccctt ccagcaagtc cacctctggc 420
 ggaacagccg ctctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc 480
 tggaaactctg gcgccctgac atctggcgtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtctagc 540
 ggctgtact cctgtctctc cgtctgtgaca gtgccctcca gctctctggg caccagacc 600
 tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaaccc 660

aagtctcgcg acaagaccca tacctgcctt cctgcctctg ctctgaagc tgaaggcgcc 720
 cctagcgtgt tctgttccc tccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggaccctt 780
 gaagtgaact gcgtgggtgt ggatgtgtcc caggaggacc cagaagtga gttcaattgg 840
 tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 900
 tccacctacc ggggtgggtg cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa 960
 gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctagct ccatcgaaaa gacctctcc 1020
 aaggctaagg gccagccccc cgagccccag gtgtacacac tgcctccatc ccgggaagag 1080

atgaccaaga accaggtgtc cctgacttgc ctctgaagg gcttctaccc ctccgatatc 1140
 gccgtggaat gggagtccaa cgccagcctt gagaacaact acaagaccac cctcccgtg 1200
 ctggactccg acggctcatt cttctgttac agcaagctga cagtggataa gtcccgtgg 1260
 cagcagggga acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ctctgcacaa ccactacaca 1320
 cagaagtccc tgtctctgtc ccctggc 1347

<210> 212

<211> 1337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400>

212

gaagtgcagc tgggtggagt tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tctgtgagc cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagt ggtctcaggt attagttaga agagtggtag cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtc caaagggtat 300
 tacgttattt tgactggcct tgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctctca 360
 gcgtcgacca agggcccctc tgtgtttcct ctggcccctt gctcccgtc cacctctgag 420

tctaccgtg ctctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgtcttgac ctccggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagtcctcc	540
ggcctgtact ctctgtcctc cgtcgtgacc gtgccctcct ccaacttcgg caccagacc	600
tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagac cgtggaacgg	660
aagtccctcg tggaatgccc tcttggcct gcacctctg tggctggccc ttcctgttc	720
ctgttcccc caaagcccaa ggacacctg atgatctccc ggacccccga agtgacctgc	780
gtggtggtgg atgtgtccca cgaggacccc gaggtgcagt tcaattggta cgtggacggc	840
gtggaagtgc acaacgcca gaccaagccc agagaggaac agttcaactc caccttcgg	900
gtggtgtccg tgctgaccgt ggtgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc	960
aaggtgtcca acaagggcct gcctgcccc atcgaaaaga ccatctccaa gacaaagggc	1020
cagcccccg agcctcaggt gtacacactg cctcccagcc gggaagagat gaccaagaac	1080
caggtgtccc tgacctgtct ggtcaagggc ttctaccct ccatatcgc cgtggaatgg	1140
gagtccaacg gccagccga gaacaactac aagaccaccc ccccatgct ggactccgac	1200
ggctcattct tctgtactc caagtgaca gtggacaagt cccggtggca gcagggaac	1260
gtgttctct gctctgtgat gcacaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg	1320
tccctgagcc ccggcaa	1337
<210> 213	
<211> 1338	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	
<400> 213	
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cccttgatt cacctttgat gattatgcca tgactgggt ccggcaagct	120
ccagggaagg gcctggagt ggtctcaggt attagtga agagtggtag catagctat	180
gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc caaagggtat	300
tacgttattt tgactggcct tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca	360
gcgtcgacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactactcc ccgaaccgt gacggtgtcg	480
tggaactcag gcgtctgac cagcggcgtg cacacctcc cagctgtcct acagtctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc	600

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
 aaatcctgtg tcgagtgtcc accgtgtcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
 ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacatgc 780
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacctt gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900
 gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960
 aaggtctcca acaaagccct cccaagcagc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctatcca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200
 ggctccttct tctctatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggggaa 1260
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
 tccctgtccc cgggtaaa 1338

<210> 214

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f

<400> 214

caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180
 ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
 agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tcagctgca ccaagggccc ctccgtgttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420
 ggcggaacag ccgtctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
 tcctggaact ctggcgccct gacatctggc gtgcacacct tccctgtgtg gctgcagtct 540
 agcggcctgt actccctgtc ctccgtctgt acagtgcctt ccagctctct gggcaccag 600
 acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa 660
 cccaagtctt gcgacaagac ccatacctgc cctccctgcc ctgctcctga agctgaaggc 720

gcccctagcg tgttcctgtt cctccaaag cccaaggaca cctgatgat ctcccggacc 780

cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagttcaat 840

tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacca agcctagaga ggaacagtac 900

aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960

aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgccta gctccatcga aaagaccatc 1020

tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc cagggtgtaca cactgcctcc atcccgggaa 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgctcgtga agggcttcta cccctccgat 1140

atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc attcttcttg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccgg 1260

tggcagcagg ggaacgtgtt ctctgctcc gtgatgcacg aggccttgca caaccactac 1320

acacagaagt cctgtctct gtcccctggc 1350

<210> 215

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 215

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180

ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300

agcagctggt accctgattc ttttgataac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tcagcgtcga ccaagggcc cctctgtgtt cctctggccc cttgtctccg gtccacctct 420

gagtctaccg ctgctctggg ctgcttggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480

tcctggaact ctggcgtct gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt actctctgtc ctccgtctg accgtgccct cctccaactt cggcaccag 600

acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660

cggaagtcc tgcgtggaatg cctccttgc cctgcacctc ctgtggctgg cccttccgtg 720

ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctic 900
 cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaagggtg ccaacaaggg cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatctc caagacaaag 1020
 ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctccca gccgggaaga gatgaccaag 1080
 aaccaggtgt cctgacctg tctgttcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
 tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200
 gacggctcat tcttctgtg ctccaagctg acagtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260
 aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtec 1320
 ctgtccctga gccccggcaa a 1341

<210> 216
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
 <400> 216

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcaactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180
 ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300

agcagctggt accctgattc ttttgatatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
 tcagcgtcga ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctec 420
 gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtec 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720

ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
 ggctgaggag tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggctct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccggttaa a 1341

<210> 217

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG1.1f

<400> 217

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tctctgtcaa gctctggatt caccitcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180

ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300

agcagctggc accctgattc ttttgatatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tcagcgtcga ccaagggcc ctcctgtttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420

ggcggaaacag ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480

tccctggaact ctggcgccct gacatctggc gtgcacacct tccctgctgt getgcagtct 540

agcggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg acagtgcctt ccagctctct gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa 660

cccaagtctt gcgacaagac ccatacctgc cctccctgcc ctgctcctga agctgaaggc 720

gcccctagcg tgttctgtt ccctccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc 780

cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagtccaat 840

tggtacgtgg acggcgtgga agtgacacaac gccaaagacca agcctagaga ggaacagtac 900

aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960

aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gcctgccta gctccatcga aaagaccatc 1020

tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc caggtgtaca cactgcctcc atcccgggaa 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgcctcgtga agggcttcta cccctccgat 1140
atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc attcttcttg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccg 1260
tggcagcagg ggaacgtgtt ctctgtctcc gtgatgcacg aggcctctgca caaccactac 1320

acacagaagt cctgtctct gtccctggc 1350

<210> 218
<211> 1341
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S
<400> 218

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa gctctggatt caccctcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
agcagctggt accctgattc ttttgataac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
tcagcgtcga ccaagggccc ctctgtgttt cctctggccc cttgctcccg gtccacctct 420
gagtctaccg ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
tcctggaact ctggcgtct gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 540
tccggcctgt actctctgtc ctccgtctg accgtgccct cctccaactt cggcaccag 600
acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660

cggaagtctt gcgtggaatg cctccttgc cctgcacctc ctgtggctgg ccttccgtg 720
ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
tgcgtggagg tggatgtgtc ccacaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttaa ctccacctc 900
cgggtggtgt ccgtgtgac cgtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgcaagggtg ccaacaagg cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatctc caagacaaag 1020
ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctcca gccgggaaga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt cctgacctg tctgttcaag ggttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200

gacggctcat tcttcctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccgggtg gcagcagggc 1260
aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtc 1320
ctgtccctga gccccggcaa a 1341

<210> 219
<211> 1341
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f

<400> 219

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa gctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
agcagctggt accctgattc ttttgataac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
tcagctcga ccaaggggcc atcggctctc ccctggcgc cctgctccag gacacctcc 420

gagagcacag cgccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacgggtg 480
tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccacg 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtea gcgtcctcac cgctctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtea gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccggttaa a 1341

<210> 220

<211> 1254

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG1.1f

<400> 220

ggcatgcact gggtcgccca ggctccaggc aaggggctgg agtgggtggc agttatattg 60

tatgattcca gtaataaata ctatccagac tccgtgaagg gccgattcac catctccaga 120

gacaattcca agaacacgct gtatctgcaa atgaacagcc tgagagccga ggacacggct 180

gtgtattact gtgcgagagg gggcagcagc tggtagcctg attcttttga tatctggggc 240

caaggaacaa tggtcacgt ctcttcagcg tcgaccaagg gccctccgt gtttcctctg 300

gcccttcca gcaagtccac ctctggcgga acagccgctc tgggctgcct ggtcaaggac 360

tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg aactctggcg cctgacatc tggcgtgcac 420

accttccctg ctgtgctgca gtctagcggc ctgtactccc tgtcctccgt cgtgacagtg 480

ccctccagct ctctgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac 540

accaaggtgg acaagcgggt ggaacccaag tctgcgaca agaccatac ctgccctccc 600

tgccctgctc ctgaagctga aggcgcccct agcgtgttcc tgttcctcc aaagcccaag 660

gacaccctga tgatctcccg gaccctgaa gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgtccac 720

gaggaccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaaagtga caacgccaag 780

accaagccta gagaggaaca gtacaactcc acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg 840

ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg 900

cctagctcca tcgaaaagac catctccaag gctaagggcc agccccgcga gccccagggtg 960

tacacactgc ctccatcccg ggaagagatg accaagaacc aggtgtccct gacttgctc 1020

gtgaagggtc tctaccctc cgatatgcc gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag 1080

aacaactaca agaccacccc tccgtgctg gactccgacg gctcattctt cctgtacagc 1140

aagctgacag tggataagtc cgggtggcag caggggaacg tgttctctg ctccgtgatg 1200

cacgaggctc tgcacaacca ctacacacag aagtcctgt ctctgtcccc tggc 1254

<210> 221

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 221

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag ccctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg attccagtaa taaatactat 180

ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300

agcagctggt accctgattc ttttgatatac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tcagctcgca ccaagggccc ctctgtgttt cctctggccc cttgtctccg gtccacctct 420

gagtctaccg ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480

tcctggaact ctggcgtctc gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtec 540

tccggcctgt acitctctgc ctccgtctgt accgtgccct cctccaactt cggcaccag 600

acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660

cggaagtctc gcgtggaatg ccctccttgc cctgcacctc ctgtggctgg cccttccgtg 720

ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccaccttc 900

cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaagggtg ccaacaaggg cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatctc caagacaaag 1020

ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctccca gccgggaaga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt cctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140

tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactec 1200

gacggctcat tcttctgtc ctccaagctg acagtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260

aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagtec 1320

ctgtccctga gccccgcaa a 1341

<210> 222

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f

<400> 222

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccitcagc aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg attccagtaa taaatactat 180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
agcagctggc accctgattc ttttgataatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
tcagcgtcga ccaagggccc atcggctctc ccctggcg cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggcg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660

cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgctgtggtg tggagctgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtea gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtea gctgacctg cctggtcaaa ggtttctatc ccagcgacat cggcgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg 1260
aacgtttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccggttaa a 1341

<210> 223

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG1.1f

<400> 223

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa gctctggatt caccitcagc aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg attccagtaa taaatactat 180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
agcagctggt accctgattc ttttgataac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
tcagcgtcga ccaagggcc ctcctgtttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420

ggcgggaacag ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
tcctggaact ctggcgccct gacatctggc gtgcacacct tccctgtgtg gctgcagtct 540
agcggcctgt actccctgtc ctcctgtgtg acagtgcctt ccagctctct gggcaccag 600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa 660
cccaagtcct gcgacaagac ccatacctgc cctccctgcc ctgctcctga agctgaaggc 720
gccccagcgt gtgtcctgtt cctccaaag cccaaggaca cctgatgat cccccggacc 780
cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagtccaat 840

tggtacgtgg acggcgtgga agtgacaaac gccaagacca agcctagaga ggaacagtac 900
aactccacct accgggtggt gtccgtgtgt accgtgtgtc accaggattg gctgaacggc 960
aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccttgcta gctccatcga aaagaccatc 1020
tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc cagggtgtaca cactgcctcc atccccggaa 1080
gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgcctcgtga agggcttcta cccctccgat 1140
atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc attcttctg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccg 1260

tggcagcagg ggaacgtgtt ctctgtctcc gtgatgcacg aggtctgtca caaccactac 1320
acacagaagt ccctgtctct gtccccggc 1350

<210> 224
<211> 1341
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S
<400> 224

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa gctctggatt caccitcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg attccagtaa taaatactat 180

ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
 agcagctggt accctgattc ttttgataac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
 tcagcgtcga ccaagggccc ctctgtgttt cctctggccc cttgctcccg gtccacctct 420
 gagtctaccg ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
 tcctggaact ctggcgctct gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 540
 tccggcctgt actctctgtc ctccgtctgt accgtgccct cctccaactt cggcacccag 600

acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660
 cggaagtctt gcgtggaatg cctccttgc cctgcacctc ctgtggctgg cctttccgtg 720
 ttctgtttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
 tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacgaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840
 ggctggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccaccttc 900
 cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatctc caagacaaag 1020

ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctccca gccgggaaga gatgaccaag 1080
 aaccaggtgt cctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
 tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200
 gacggctcat tcttctgtta ctccaagctg acagtggaca agtcccgggt gcagcagggc 1260
 aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
 ctgtccctga gccccggcaa a 1341

<210> 225

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f

<400> 225

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcaa gctctggatt cacttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg attccagtaa taaatactat 180
 ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
 agcagctggt accctgattc ttttgataac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tcagcgtcga ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctgggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg 480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct aticccctcag cagcgtgggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgctgtgtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtgtgta gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctccctgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccggttaa a 1341

<210> 226
<211> 1350
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG1.1f
<400> 226

caggtgcagc tgggtggagt tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcaactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat 180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
agcagctggt accctgattc ttttgatatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
tcagcgtcga ccaagggccc ctccgtgttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420
ggcggaacag ccgctctggg ctgcctgggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480

tcttggaaact ctggcgccct gacatctggc gtgcacacct tccctgtgt gctgcagtct 540

agcggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg acagtgcctt ccagctctctt gggcaccag 600

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa 660

cccaagtctt gcgacaagac ccatacctgc cctccctgcc ctgctcctga agctgaaggc 720

gcccctagcg tgttctctgtt cctcccaaag cccaaggaca cctgatgat ctcccggacc 780

cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagttcaat 840

tggtagctgg acggcgtgga agtgacaaac gccaaagaca agcctagaga ggaacagtac 900

aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960

aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgccta gctccatcga aaagaccatc 1020

tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc caggtgtaca cactgcctcc atcccgggaa 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgcctcgtga agggcttcta cccctccgat 1140

atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc attcttctg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccgg 1260

tggcagcagg ggaacgtgtt ctctgtctcc gtgatgcacg aggtcttgca caaccactac 1320

acacagaagt cctgtctctt gtccctggc 1350

<210> 227

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 227

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggatt caccitcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat 180

ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300

agcagctggt accctgattc ttttgatatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tcagcgtcga ccaagggccc ctctgtgttt cctctggccc ctgtctccg gtccacctct 420

gagtctaccg ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480

tcttggaaact ctggcgtctt gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtec 540

tccggcctgt actctctgtc ctccgtcgtg accgtgcctt cctccaactt cggcaccag 600

acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660
cggaagtcct gcgtggaatg ccctccttgc cctgcacctc ctgtggctgg cccttcctg 720

tctctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa ctccaccttc 900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatctc caagacaaag 1020
ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctccca gccgggaaga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140

tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200
gacggtcat tcttctgtga ctccaagctg acagtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260
aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
ctgtccctga gccccggcaa a 1341

<210> 228
<211> 1341
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
<400> 228

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat 180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
agcagctggt accctgattc ttttgataatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
tcagcgtcga ccaagggccc atcggtcttc ccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatcct gtgtcgagtgc cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cggtgtgtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggta gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccggttaa a 1341

<210> 229
 <211> 1350
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG1.1f
 <400> 229

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggta cctgagactc 60
 tcctgtgcaa gctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat 180
 ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
 agcagctggt accctgattc ttttgataac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
 tcagcgtcga ccaagggcc ctcctgtgtt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420
 ggcggaacag ccgctctggg ctgcctggta aaggactact tccccagacc tgtgacctgt 480
 tcctggaact ctggcgccct gacatctggc gtgcacacct tccctgctgt gctgcagtct 540
 agcggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg acagtgcct ccagctctct gggcaccag 600
 acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa 660

cccaagtcct gcgacaagac ccatacctgc cctccctgcc ctgctcctga agctgaaggc 720
 gccctagcg tgttctgtt ccctccaaag cccaaggaca cctgatgat ctcccgacc 780
 cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccagagg acccagaagt gaagttcaat 840

tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaaagacca agcctagaga ggaacagtac 900
aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgccta gctccatcga aaagaccatc 1020
tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc cagggtgtaca cactgcctcc atcccgggaa 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgcctcgtga agggcttcta cccctccgat 1140
atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc attcttcttg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccgg 1260
tggcagcagg ggaacgtgtt ctctgctcc gtgatgcacg aggcctctgca caaccactac 1320
acacagaagt ccctgtctct gtccctggc 1350

<210> 230

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400>

230

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa gtcttgatt caccctcagt aactatggca tgcaactggg cgcagagct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat 180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
agcagctggt accctgattc ttttgatatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
tcagcgtcga ccaagggcc cctctgtgtt cctctggccc cttgctcccg gtccacctct 420

gagtctaccg ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccagacc tgtgaccgtg 480
tcctggaact ctggcgtctt gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtc 540
tccggcctgt actctctgtc ctccgtcgtg accgtgccct cctccaactt cggcacccag 600
acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660
cggaagtctt gcgtggaatg cctccttgcc cctgcacctc ctgtggctgg cccttccgtg 720
ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccaccttc 900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaagggtgt ccaacaaggg cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatctc caagacaaag 1020

ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctccca gccgggaaga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccttgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140

tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200

gacggctcat tcttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260

aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtec 1320

ctgtccctga gccccggcaa a 1341

<210> 231

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f

<400> 231

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcaa gcctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat 180

ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300

agcagctggt accctgattc ttttgatatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tcagctgca ccaagggcc atcggctctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtec 540

tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgcct ccagcaactt cggcacccag 600

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660

cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720

ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ccccggttaa a 1341

<210> 232

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f

<400> 232

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgagagtaa taaatactat 180
 ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
 agcagctggt accctgattc ttttgatatac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tcagcgtcga ccaagggccc ctccgtgttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420
 ggccggaacag ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
 tcctggaact ctggcgccct gacatctggc gtgcacacct tccctgctgt gctgcagtct 540
 agcggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg acagtgcctt ccagctctct gggcacccag 600
 acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa 660
 cccaagtctt gcgacaagac ccatacctgc cctccctgcc ctgctcctga agctgaaggc 720
 gcccctagcg tgttctctgt cctccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc 780

cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagttcaat 840
 tggtagctgg acggcgtgga agtgacacac gccaaagacca agcctagaga ggaacagtac 900
 aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgccta gctccatcga aaagaccatc 1020
 tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc cagggtgtaca cactgcctcc atccccggaa 1080
 gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgccctgtga agggcttcta cccctccgat 1140
 atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc attcttcttg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccgg 1260

tggcagcagg ggaacgtgtt ctctctctcc gtgatgcacg aggctctgca caaccactac 1320

acacagaagt ccctgtctct gtcacctggc 1350

<210> 233

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 233

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgagagtaa taaatactat 180

ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300

agcagctggt accctgattc ttttgataac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tcagctcgca ccaaggcccc ctctgtgttt cctctggccc cttgtctccg gtccacctct 420

gagctaccg ctgctctggg ctgctgtgtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480

tcctggaact ctggcgctct gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt actctctgtc ctccgtcttg accgtgccct cctccaactt cggcaccag 600

acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660

cggaagtctt gcgtggaatg ccctcttgc cctgcacctc ctgtggctgg cccttccgtg 720

ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacgaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840

ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccaccttc 900

cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaaggtgt ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatctc caagacaaag 1020

ggccagcccc gcgagctca ggtgtacaca ctgcctccca gccgggaaga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt cctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cggcgtggaa 1140

tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200

gacggctcat tcttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgtccctga gccccggcaa a 1341

<210> 234

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f

<400> 234

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt cgcagggt 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgagagtaa taaatactat 180

ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtgtgtg attactgtgc gagagggggc 300

agcagctggt accctgattc ttttgatatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360

tcagcgtcga ccaagggcc ctcggtcttc ccctggcgc cctgtccag gagcacctcc 420

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgtctc gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660

cgcaaatcct gtgtcagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720

tccctcttc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccggttaa a 1341

<210> 235

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG1.1f

<400> 235

caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tctctgtcag cgctctggatt caccitcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagggtat	300
aacagcaggt ggtaccctga tgcttttcat atctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc	360
tcttcagcgt cgaccaaggg cccctccgtg tttcctctgg ccccttcag caagtccacc	420
tctggcggaa cagccgctct gggtgcctg gtcaaggact acttccccga gcctgtgacc	480
gtgtcctgga actctggcgc cctgacatct ggctgcaca ccttccctgc tgtgtcagc	540
tctagcggcc tgiactccct gtctccctgc gtgacagtgc cctccagctc tctgggcacc	600
cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg	660
gaaccaagt cctgcgacaa gaccatacc tgccctccct gcctgtctcc tgaagctgaa	720
ggcgccccta gcgtgttctt gttccctcca aagcccaagg acaccctgat gatctcccg	780
acccctgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtccacg aggaccaga agtgaagttc	840
aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacccaaga ccaagcctag agaggaacag	900
tacaactcca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggtgaac	960
ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctagctccat cgaaaagacc	1020
atctccaagg ctaagggccg gccccgcgag cccaggtgt acacactgcc tccatcccgg	1080
gaagagatga ccaagaacca ggtgtccctg acttgccctg tgaagggtt ctaccctcc	1140
gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagcctgaga acaactaaa gaccaccct	1200
cccgtgctgg actccgacgg ctcatctctc ctgtacagca agctgacagt ggataagtcc	1260
cgggtggcagc aggggaacgt gttctcctgc tccgtgatgc acgaggtct gcacaaccac	1320
tacacacaga agtccctgtc tctgtcccct ggc	1353

<210> 236

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S

<400> 236

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccaatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagggtat	300
aacagcaggt ggtaccctga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcacctgc	360
tcttcagcgt cgaccaaggg cccctctgtg tttcctctgg ccccttgctc ccggtccacc	420
tctgagtcta ccgtgtctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcctgtgacc	480
gtgtcctgga actctggcgc tctgacctcc ggctgtcaca ctttccagc cgtgctgcag	540
tcctccggcc tgtactctct gtctccgtc gtgacctgc cctcctcaa ctccggcacc	600
cagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag cctccaaca ccaaggtgga caagaccgtg	660
gaacggaagt cctgcgtgga atgccctcct tgccctgcac ctctgtggc tggcccttcc	720
gtgttctctg tcccccaaa gccaaggac accctgatga tctcccgac ccccgaagtg	780
acctgcgtgg tgggtgatgt gtcccacgag gaccccgagg tgcagttcaa ttggtacgtg	840
gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagtt caactccacc	900
ttccgggtgg tgtccgtgct gacctgggtg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac	960
aagtgaagg tgtccaacaa gggcctgcct gccccatcg aaaagaccat ctccaagaca	1020
aagggccagc cccgcgagcc tcaggtgtac aactgcctc ccagccggga agagatgacc	1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggtttct acccctccga tatcgccgtg	1140
gaatgggagt ccaacggcca gcccagaaac aactacaaga ccaccccccc catgctggac	1200
tccgacggct cattcttctt gtactccaag ctgacagtgg acaagtcccg gtggcagcag	1260
ggcaacgtgt tctcctgctc tgtgatgcac gaggcctgc acaaccacta cacccagaag	1320
tcctgtccc tgagccccgg caaa	1344

<210> 237

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.4 (VH) Nucleotide sequence

<400>

> 237

```
caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct      120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat      180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc      300
agcagctggt accctgattc ttttgataatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct      360
tca
```

<210> 238

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK3

<400> 238

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Trp Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 239

<211> 11

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK3 CDR1

<400> 239

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 240

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK3 CDR2

<400> 240

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 241

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK3 CDR3

<400> 241

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Trp Thr

1 5

<210> 242

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 VK3 Nucleotide sequence

<400> 242

gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct 120

ccagggaagg ggctggtgtg ggtctcacgt attattagtg atgggagtag cacaggttac 180

gcggattccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgtgttat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagagagttt 300

agcagtggct ggtactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 243

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 (full length heavy chain) NT Seq

<400> 243

caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcaa cgctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt cggccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat	180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
agcagctggt accctgattc ttttgatatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct	360
tcagcctcca ccaagggccc atcggctctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc	420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
tcgtggaact caggcgtctc gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc	540
tcaggactct atccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcaactt cggcacccag	600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag	660
cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc	720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc	900
cgtgtggtca gctcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ctccgggtaa a	1341

<210> 244

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 (full length light chain 1) NT Seq

<400> 244

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc ggggtgttagc agctacttag cctggtacca gcagaaacct	120
ggccaggtct ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc	180
aggttcagtg gcagtgggcc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcatctcac ttccggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 245

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11F11 (full length light chain 2) NT Seq

<400> 245

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca	120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctctcac ttccggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 246

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 (full length heavy chain) NT Seq

<400> 246

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag ccctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct	120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga agagtggtag cataggctat	180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attacttgtt aaaagggtat	300
tacgttatct tgaactggct tgaactagg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca	360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg	420
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtgtct acagtcctca	540
ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	660
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	720
ccgtcagctt tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt	780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	900
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctgtcacc aggactggct gaatggcaag	960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc	1020
aaagccaaag ggagcccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag	1080
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccgtg	1200
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1350

<210> 247

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 (full length light chain 1) NT Seq

<400> 247

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccagca gggccactgg catcccagac 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag actggagcct 240
gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatgtagct caccgtcac ttctggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 248

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 (full length light chain 2) NT Seq

<400> 248

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
ttcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctccaac gtctggccag 300
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 249

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4C3 (full length light chain 3) NT Seq

<400> 249

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
ttcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctccaac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 250

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 4D4 (full length heavy chain) NT Seq

<400> 250

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagggtat 300
aacagcaggt ggtaccctga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcacgctc 360
tcttcagcct ccaccaaggc cccatcggtc tccccctgg cgccctgctc caggagcacc 420
tccgagagca cagcggccct gggctgctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480

gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggctgtcaca ccttcccagc tgtcctacag 540

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc	600
cagacctaca cctgcaacgt agatcacaaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt	660
gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca	720
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc	780
acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccccaggg tccagttcaa ctggtacgtg	840
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg	900
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac	960
aagtgaacgg tctccaacaa aggcctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc	1020
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc	1080
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg	1140
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac	1200
tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag	1260
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cagcagaag	1320
agcctctccc tgtctccggg taaa	1344
<210> 251	
<211> 642	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic: 4D4 (full length light chain 1) NT Seq	
<400> 251	
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggttag cctggatca gcagaaacca	120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 252

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 (full length heavy chain) NT Seq

<400> 252

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggcc tgcactgggt ccgccaggct      120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atacggtatg atggaagtaa taaatactat      180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagggggggc      300

agcagctggt acccggacgg tttggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc      360
tcagcttcca ccaagggccc atccgtcttc ccctggcgc cctgctccag gaggacctcc      420
gagagcacag ccgcctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg      480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc      540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacgaag      600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag      660
tccaaatatg gtcccccatg cccatcatgc ccagcacctg agttcctggg gggaccatca      720

gtcttctctgt tcccccaaa acccaaggac actctcatga tctcccggac ccctgaggtc      780
acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccaggaa gaccccagg tccagttcaa ctggtacgtg      840
gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagtt caacagcacg      900
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac      960
aagtgaagg tctccaacaa aggcctcccg tctccatcg agaaaacat ctccaaagcc      1020
aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac accctgcccc catcccagga ggagatgacc      1080
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg      1140

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac      1200
tccgacggct ctttcttct ctacagcagg ctaaccgtgg acaagagcag gtggcaggag      1260
gggaatgtct tctcatgtc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacacagaag      1320
agcctctccc tgtctctggg taaa      1344

```

<210> 253

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 (full length light chain 1) NT Seq

<400> 253

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgccttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accccacttt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaagc aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600

agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 254

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 10D2 (full length light chain 2) NT Seq

<400> 254

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct gggcgagtca gggatttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gagaaagccc ctaagtcctc gatctatgct gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac ttccggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccacca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 255

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 (full length heavy chain) NT Seq

<400> 255

gaagtgcagc tgggtggaatc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagggt attagttgga ataataatga cataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcatcatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attatttgtt aaaaggttat 300
tacgttattt tgactggctt tgactactgg ggccaggga ccccggtcac cgtctcctca 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg 420
ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtc 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgcct acagtcctca 540
ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 720
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctt 780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900
agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag 1080
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 256

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11A6 (full length light chain 1) NT Seq

<400> 256

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca	120
gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac ttccggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 257

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24H2 (full length heavy chain) NT Seq

<400> 257

caggtgcaac tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcaactgggt ccgccaggt	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaggtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgttt	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
agcagctggt accctgatgc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct	360
tcagcttcca ccaagggcc atccgtcttc cccctggcgc cctgtccag gagcacctcc	420
gagagcacag ccgcccggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg	480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcacgaag	600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtttag	660

tccaaatatg gtcccccatg cccatcatgc ccagcacctg agttcctggg gggaccatca 720
 gtcttctgt tcccccaaa acccaaggac actctcatga tctcccgac ccctgaggtc 780
 acgtgctgg tggtagcgt gagccaggaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg 840

 gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagcccgagg aggagcagtt caacagcacg 900
 taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtag 960
 aagtgcagg tctccaacaa aggcctcccg tctccatcg agaaaacat ctccaaagcc 1020
 aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac accctgcccc catcccagga ggagatgacc 1080
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catgccctg 1140
 gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200
 tccgacggct ccttcttct ctacagcagg ctaaccgtgg acaagagcag gtggcaggag 1260

 gggaatgtct tctcatgtc cgtgatgcat gaggtctgc acaaccacta cacacagaag 1320
 agcctctccc tgtctctggg taaa 1344
 <210> 258
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 24H2 (full length light chain 1) NT Seq
 <400> 258

 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagta gggatttag agctggtag cctggtagt gcagaaacca 120
 gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcacccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctctcac ttccgagga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc 600

 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
 <210> 259
 <211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 (full length heavy chain) NT Seq

<400> 259

gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcaactgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctgggtgtg ggtctcacgt attattagt atgggagtag cacaggttac 180
gcggattccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagagagttt 300
agcagtggct ggtactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc 360
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc 420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg 480
aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac accttcccg ctgtcctaca gtctcagga 540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca gcttgggcac ccagacctac 600
atctgcaacg tgaatcaca gccccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 660

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 720
tcagtcttcc ttttccccc aaaacccaag gacacctca tgatctccg gacctctgag 780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggagggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatccg ggatgagctg 1080

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
cagggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320
aagagcctct cctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 260

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 (full length light chain 1) NT Seq

<400> 260

```
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgcttttag cctggatatca gcagaaacca      120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttagtagtt accctcggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                        642
```

<210> 261

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 5F8 (full length light chain 2) NT Seq

<400> 261

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtttag cctggatatca gcagaaacca      120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacaggt ttactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                        642
```

<210> 262

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E11 (full length heavy chain) NT Seq

<400> 262

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag ccctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct	120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttga atagtgttg cataggctac	180
gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagg	300
tattacagca gttggctcct ctttgacaac tggggccagg gaattctggt caccgtctcc	360
tcagctcca ccaagggccc atcggctctc cccctggcac cctcctcaa gagcacctct	420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcacccag	600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag	660
cccaaactct gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgc cagcacctga actcctgggg	720
ggaccgtcag tcttctctct cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc	780
cctgaggtea catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	900
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	1020
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccgggat	1080
gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgca aaggttcta tcccagcgac	1140
atgcctgtg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgatg aggtctgca caaccactac	1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa	1353

<210> 263

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E11 (full length light chain 1) NT Seq

<400> 263

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa	120
cctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcatcca gcaggccac tggcatccca	180
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag	240
cctgaagatt ttgcagtgt tttactgtcag cattatggta gctcattcac ttctggccct	300
gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 264

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 (full length heavy chain) NT Seq

<400> 264

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacaga ctggcaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct	120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttaga atagtgatat tataggctat	180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tctagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatt	300
tatggttcgg ggagttcttt ttttgactac tggggccagg gaatcctggt caccgtctcc	360
tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gaggacctct	420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg	480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccacg	600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag	660
cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	720

ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cttgaggatca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtccaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggat 1080

gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcctctga caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 265

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11 (full length light chain 1) NT Seq

<400> 265

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gtatattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatcatagtt accctccac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 266

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73.4.IgG2C219SIgG1.1f Alternative NT Seq

<400> 266

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcaactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat	180
ccagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
agcagctggt accctgattc ttttgataatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct	360
tcagcgtcga ccaaggggccc atcggctcttc cccttgccgc cctgctccag gagcacctcc	420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcaactt cggcacccag	600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag	660
cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc	720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
tgctgtggtg tggcagtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtea gctgacctg cctggtcaaa ggtttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1200
gacggctcct ttttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ccccggttg a	1341

<210> 267

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1f

<400> 267

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 268

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3

<400> 268

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 269

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY

<400> 269

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

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

 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 270
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3G1-KH
 <400> 270
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

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

 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

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

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

 260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 271

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5

<400> 271

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

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

305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 272

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1.1f

<400> 272

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

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

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 273

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1.1f-KH

<400> 273

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 274

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-deltaTHT

<400> 274

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

325

<210> 275

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-plusTHT

<400> 275

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His

180 185 190

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

195 200 205
 Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 210 215 220

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

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

<210> 276

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-plusGGG

<400> 276

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

 <210> 277
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.5G1.1f-KH
 <400> 277
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

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

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

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

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 278

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1-AY

<400> 278

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

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

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

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

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

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

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

290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 279
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.5G1-KH
 <400> 279
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
 1 5 10 15

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

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

 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

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

 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

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

 <210> 280
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic: IgG2.5-plusTHT
 <400> 280
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

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

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

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 290 295 300
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 305 310 315 320
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 281
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG1-G2.3G1-AY
 <400> 281
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 282

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-G2.3G1-KH

<400> 282

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

1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 283

<211> 553

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: CD73 from Figure 27A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 283

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

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

100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile
115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro
145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr
165 170 175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val
180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys
195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
210 215 220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
245 250 255

Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
260 265 270

Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
275 280 285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
340 345 350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met

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

420 425 430
 Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu
 435 440 445
 Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys
 450 455 460
 Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg
 465 470 475 480
 Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile

485 490 495
 Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys
 500 505 510
 Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val
 515 520 525
 Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly
 530 535 540
 Arg Ile Lys His His His His His His
 545 550

<210> 284

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 284

Val Asp Lys Arg Val

1 5

<210> 285

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 285

Val Asp Lys Thr Val

1 5

<210> 286

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 286

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210> 287

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 287

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr

1 5 10

<210> 288

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 288

Glu Pro Lys Ser

1

<210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 289

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

1 5

<210> 290

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 290

Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 291

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 291

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 292

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 292

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

Cys Pro

50

<210> 293

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 293

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Arg Cys Pro

35

<210> 294

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 294

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

1

5

10

15

Pro Arg Cys Pro

20

<210> 295

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 295

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

1 5 10 15
 Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 20 25 30

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 35 40

<210> 296

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 296

Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

1 5 10

<210> 297

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 297

Cys Pro Ser Cys Pro

1 5

<210> 298

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 298

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

1 5

<210> 299

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hinge region amino acid

<400> 299

Ala Pro Pro Val Ala Gly

1 5

<210> 300

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2-G1-G1-G1

<400> 300

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 301
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: G2.5-G1-G1-G1
<400> 301

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

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

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

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

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

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

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 302
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: G1-G2.3-G2-G2
<400> 302

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

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

 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 303
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: G1-KRGE GSSNLF
 <400> 303
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

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

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

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

 260 265 270

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

<210> 304

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G1-KRGEGS

<400> 304

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

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

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

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

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

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

<210> 305

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G1-SNLF

<400> 305

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 306

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-ITNDRTPR

<400> 306

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

 <210> 307
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: G1-SNLFPR
 <400> 307

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 308
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: G2-RKEGSGNSFL
 <400> 308
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Lys
 1 5 10 15

 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 309

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2-RKEGSG

<400> 309

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 310

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2-NSFL

<400> 310

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 311
 <211> 326
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2-TIDNTRRP

<400> 311

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 312
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: G2-NSFLRP
 <400> 312
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 313

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G1-G1-G2-G1-AY

<400> 313

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly

210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

 <210> 314
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: G1-G1-G2-G1-KH
 <400> 314
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His

180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

195 200 205

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln

210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

225 230 235 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

260 265 270

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

290 295 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 315

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2-G2.3-G1-G2-KH

<400> 315

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255

 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 316
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: G2.5-G2.3-G1-G2-KH
 <400> 316
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 165 170 175

 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305	310										315										320									
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys																									
					325																									
<210>	317																													
<211>	326																													
<212>	PRT																													
<213>	Artificial Sequence																													
<220><223>	Synthetic: G2-G2.3-G1-G2-AY																													
<400>	317																													
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg															
1				5				10				15																		
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr															
				20				25				30																		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser															
35								40				45																		
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser															
50								55				60																		
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr															
65				70				75				80																		
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys															
				85				90				95																		
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro															
				100				105				110																		
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys															
115								120				125																		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val															
130								135				140																		
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp															
145				150				155				160																		
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr															
				165				170				175																		
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp															

180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 318

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2.5-G2.3-G1-G2-AY

<400> 318

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205

 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

 Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 319

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G1-G2.3-G1-G1-KH

<400> 319

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 320

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2-G1-G2-G2-AY

<400> 320

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

 165 170 175
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290

295

300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305

310

315

320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

330

<210> 321

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2.5-G1-G2-G2-AY

<400> 321

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg

1

5

10

15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65

70

75

80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130

135

140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

 Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

 <210> 322
 <211> 327
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: G1-G2-G1-G1-AY
 <400> 322
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 323
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: G2-G1-G2-G2-KH
<400> 323

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
225 230 235 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 324

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2.5-G1-G2-G2-KH

<400> 324

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 115 120 125
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

 130 135 140
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 145 150 155 160
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 165 170 175
 Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
 180 185 190
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

 195 200 205
 Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 210 215 220
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 225 230 235 240
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

260 265 270
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 325

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-deltaHinge

<400> 325

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
100 105 110

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

115 120 125
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 130 135 140
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 145 150 155 160
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 165 170 175

 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 180 185 190
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 195 200 205
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 210 215 220
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 225 230 235 240

 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 245 250 255
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 260 265 270
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 275 280 285
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 290 295 300

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 305 310 315 320
 Pro Gly Lys

<210> 326

<211> 322

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2-deltaHinge

<400> 326

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

100 105 110

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

115 120 125

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

130 135 140

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

145 150 155 160

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

165 170 175

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

180 185 190

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu

195 200 205

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

210 215 220

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

225 230 235 240

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
245 250 255
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
260 265 270
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
275 280 285

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
290 295 300
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
305 310 315 320
Gly Lys

<210> 327

<211> 322

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5-deltaHinge

<400> 327

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

115 120 125

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

130 135 140

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

145 150 155 160

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

165 170 175

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

180 185 190

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu

195 200 205

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

210 215 220

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

225 230 235 240

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

245 250 255

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met

260 265 270

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

275 280 285

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

290 295 300

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

305 310 315 320

Gly Lys

<210> 328

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-deltaG237

<400> 328

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
130 135 140
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
210 215 220
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

225 230 235 240
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 245 250 255

 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 260 265 270
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 275 280 285
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 290 295 300
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 305 310 315 320

 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

 <210> 329
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2-plusG237
 <400> 329

 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 330

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.4

<400> 330

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 331

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3/4

<400> 331

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

[illegible]

325

<210> 332

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-V13

<400> 332

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

 <210> 333
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-V14
 <400> 333

 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Gly Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305					310					315					320
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
					325										
<210>	334														
<211>	326														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	Synthetic: IgG2.3-V15														
<400>	334														
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75					80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85						90				95	
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100							105				110	
Pro	Val	Ala	Gly	Asp	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
		115								120				125	
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
	130						135					140			
Val	Ser	Asp	Glu	Asp	Gly	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
145					150					155					160
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
				165						170				175	
Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp

180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 335

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-V16

<400> 335

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65

70

75

80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100

105

110

Pro Val Ala Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115

120

125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130

135

140

Val Ser His Glu Asp Gly Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145

150

155

160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165

170

175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180

185

190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195

200

205

Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210

215

220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225

230

235

240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245

250

255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260

265

270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275

280

285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 336
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-V17
 <400> 336
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 337

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-V18

<400> 337

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 338

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-V19

<400> 338

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140
Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro

195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 339

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V20

<400> 339

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

 Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175

 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 340

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V21

<400> 340

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 341
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V22

<400> 341

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 342

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V23

<400> 342

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 343
 <211> 327
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V24

<400> 343

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205

Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 344
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V25
 <400> 344
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Leu Leu Gly Asp Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205
Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 345

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V26

<400> 345

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Asp Leu Leu Gly Asp Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205

Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 346

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V27

<400> 346

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 347

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V28

<400> 347

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 348

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 348

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 1 5 10 15
 Ala Gly

<210> 349

<211> 18

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 349

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 350

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 350

Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210>

> 351

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 351

Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 352

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 352

Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 353

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 353

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Xaa

<210> 354

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 354

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Xaa

<210> 355

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 355

Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Xaa

<210> 356

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221>

misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 356

Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Xaa

<210> 357

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 357

Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Xaa

<210> 358

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 358

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 359

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 359

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 360

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 360

Glu Arg Lys Cys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

1 5 10 15

Leu Leu Gly Gly

20

<210> 361

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 361

Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 362

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 362

Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 363

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 363

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly

<210> 364

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 364

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly

<210> 365

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 365

Glu Arg Lys Cys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

1 5 10 15

Leu Leu Gly

<210> 366
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 366
 Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 1 5 10 15
 Leu Gly

<210> 367
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine
 <400> 367

Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 1 5 10 15
 Leu Gly

<210> 368
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge
 <400> 368
 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10

<210> 369

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 369

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10

<210> 370

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 370

Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10

<210> 371

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 371

Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10

<210> 372

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, except a cysteine

<400> 372

Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10

<210> 373

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Portion of hinge

<400> 373

Pro Val Ala Gly

1

<210> 374

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Portion of hinge

<400> 374

Glu Leu Leu Gly

1

<210> 375

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Portion of hinge

<400> 375

Glu Leu Leu Gly Gly

1 5

<210> 376

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Portion of hinge

<400> 376

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1 5

<210> 377

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Portion of hinge

<400> 377

Cys Cys Val Glu

1

<210> 378

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: wt IgG2 CH1 domain

<400> 378

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val

<210> 379

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 CH1 and hinge

<400> 379

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly

115

<210> 380

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Portion of hinge

<400> 380

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5

<210> 381

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain variable region of nivolumab

<400> 381

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 382

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain variable region of nivolumab

<400> 382

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 383

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain CDR1 of nivolumab

<400> 383

Asn Ser Gly Met His

1 5

<210> 384

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain CDR2 of nivolumab

<400> 384

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15
 Gly

<210> 385

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain CDR3 of nivolumab

<400> 385

Asn Asp Asp Tyr

1

<210> 386

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain CDR1 of nivolumab

<400> 386

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 387

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain CDR2 of nivolumab

<400> 387

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 388

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain CDR2 of nivolumab

<400> 388

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr

1 5

<210> 389

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain variable region of nivolumab (nucleic acid

sequence)

<400> 389

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

gactgtaaag cgtctggaat caccttcagt aactctggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atggaagtaa aagatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gacaaacgac 300
gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctca 339

<210> 390

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain variable region of nivolumab (nucleic acid sequence)

<400> 390

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agttacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agtagcaact ggcctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 391

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V9-D270E

<400> 391

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65					70				75				80				
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys		
				85				90				95					
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro		
				100				105				110					
Glu	Leu	Leu	Gly	Asp	Asp	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys		
				115				120				125					
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val		
				130				135				140					
Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Gly	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp		
				145				150				155				160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr		
				165				170				175					
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp		
				180				185				190					
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu		
				195				200				205					
Pro	Arg	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg		
				210				215				220					
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys		
				225				230				235				240	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp		
				245				250				255					
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys		
				260				265				270					
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser		
				275				280				285					
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser		
				290				295				300					
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser		
				305				310				315				320	

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 392

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V11

<400> 392

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Leu Leu Gly Asp Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205

Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 393

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1-AY-V9-D270E

<400> 393

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Asp Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Glu Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 394

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1-AY-V11

<400> 394

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Leu Leu Gly Asp Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 395

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1f-GASDALIE

<400> 395

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

 <210> 396
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG1f-G236A
 <400> 396
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 397

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-G236A

<400> 397

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 398

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-GASDALIE

<400> 398

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 399

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1-AY-G236A

<400> 399

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 100 105 110
 Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 400

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1-AY-GASDALIE

<400> 400

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg Ser
1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 401

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1.1f-AY

<400> 401

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 402

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1.3f-AY

<400> 402

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
 Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 403

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-D265A

<400> 403

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140
Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 404

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-N297A

<400> 404

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 405

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1.1f-AY

<400> 405

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 406

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1.3f-AY

<400> 406

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65				70				75				80			
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
85				90				95							
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
100				105				110							
Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
115				120				125							
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
130				135				140							
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145				150				155				160			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
165				170				175							
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
180				185				190							
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
195				200				205							
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
210				215				220							
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225				230				235				240			
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
245				250				255							
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
260				265				270							
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
275				280				285							
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
290				295				300							
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305				310				315				320			

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 407

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1-AY-D265A

<400> 407

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 408

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1-AY-N297A

<400> 408

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305	310										315										320									
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys																								
325																														
<210>	409																													
<211>	330																													
<212>	PRT																													
<213>	Artificial Sequence																													
<220><223> Synthetic: CT																														
<400>	409																													
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys															
1				5				10				15																		
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr															
			20				25				30																			
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser															
			35				40				45																			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser															
			50				55				60																			
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr															
65				70				75				80																		
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys															
			85				90				95																			
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Ser															
			100				105				110																			
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Ser	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro															
			115				120				125																			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys															
			130				135				140																			
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp															
145				150				155				160																		
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu															
			165				170				175																			
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu															

180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

 <210> 410
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: CTf
 <400> 410
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 411
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-CT
 <400> 411
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205

 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 412

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5-CT

<400> 412

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 413

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1fa-C226S

<400> 413

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 414

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1fa-C229S

<400> 414

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 415

<211> 330

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1fa-C226S,C229S

<400> 415

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330
<210> 416
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IgG1fa-P238S
<400> 416
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 417

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1fa-C226A

<400> 417

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 418

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgGlfa-C229A

<400> 418

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ala
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 419

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1fa-C226A,C229A

<400> 419

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 420

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1fa-P238K

<400> 420

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Lys Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

 <210> 421
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-R133K
 <400> 421
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 422

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-E137G

<400> 422

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 423

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-S138G

<400> 423

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

[illegible]

325

<210> 424

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-E137G-S138G

<400> 424

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

 <210> 425
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-T214R
 <400> 425

 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305					310					315					320
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
					325										
<210>	426														
<211>	326														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	Synthetic: IgG2.3-R217P														
<400>	426														
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75					80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85						90				95	
Thr	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100							105				110	
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
		115											125		
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
	130						135					140			
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
145					150					155					160
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
				165						170				175	
Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp

180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 427

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R217S

<400> 427

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65

70

75

80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Thr Val Glu Ser Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100

105

110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115

120

125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130

135

140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145

150

155

160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165

170

175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180

185

190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195

200

205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210

215

220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225

230

235

240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245

250

255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260

265

270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275

280

285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 428
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-V224A
 <400> 428
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Ala Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 429

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-E225A

<400> 429

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Ala Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 430

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R133A

<400> 430

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Ala

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 431

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-E137D

<400> 431

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Asp Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175

 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 432

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-E137Q

<400> 432

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gln Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 433

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-S138T

<400> 433

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Thr Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 434
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IgG2.3-S138E
<400> 434
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Glu Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 435

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-E137A-S138I

<400> 435

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Ala Ile Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 436

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-E137I-S138A

<400> 436

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Ile Ala Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 437

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R217G

<400> 437

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Thr Val Glu Gly Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 438

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R217A

<400> 438

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Ala Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175

 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 439

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R217I

<400> 439

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Ile Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 440

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R217E

<400> 440

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65				70				75				80			
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
85				90				95							
Thr	Val	Glu	Glu	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
100				105				110							
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
115				120				125							
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
130				135				140							
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
145				150				155				160			
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
165				170				175							
Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp
180				185				190							
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro
195				200				205							
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
210				215				220							
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
225				230				235				240			
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
245				250				255							
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
260				265				270							
Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys
275				280				285							
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
290				295				300							
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
305				310				315				320			

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 441

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R217K

<400> 441

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Lys Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 442
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-V224I
 <400> 442
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Ile Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325
<210> 443
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IgG2.3-E225D
<400> 443
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Asp Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 444

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2-G4.1-G4-G4

<400> 444

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 445

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG4-G2.3-G2-G2

<400> 445

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 446

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2-G4.1-G2-G2

<400> 446

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

 Thr Val Glu Arg Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275					280					285						
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
290					295					300						
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
305					310					315					320	
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
325																
<210>	447															
<211>	326															
<212>	PRT															
<213>	Artificial Sequence															
<220><223>	Synthetic: IgG4-G2.3-G4-G4															
<400>	447															
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	
1	5				10					15						
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	
20				25					30							
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
35				40					45							
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
50				55					60							
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	
65				70					75					80		
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
85				90					95							
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
100				105					110							
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
115				120					125							
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
130				135					140							

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 448

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2-G2.3-G4-G4

<400> 448

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 <210> 449
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG4-G4.1-G2-G2
 <400> 449
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 450

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG4-G4.1-G1-G1

<400> 450

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 451

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG4.1

<400> 451

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115

120

125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130

135

140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145

150

155

160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165

170

175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180

185

190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195

200

205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210

215

220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225

230

235

240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245

250

255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260

265

270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275

280

285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290

295

300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305

310

315

320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 452

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG4.1-R214T

<400> 452

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 325

<210> 453

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG4.1-S217R

<400> 453

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
 Arg Val Glu Arg Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 <210> 454

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG4.1-S217P

<400> 454

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 455

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain sequence of nivolumab

<400> 455

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110

 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
 115 120 125
 Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 130 135 140
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 145 150 155 160
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 165 170 175

 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
 180 185 190
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 195 200 205
 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 210 215 220
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240

 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 245 250 255
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 260 265 270
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 290 295 300

 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 305 310 315 320
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

325 330 335
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 340 345 350
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 385 390 395 400
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 405 410 415
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

<210> 456

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain sequence of nivolumab

<400> 456

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 457

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R217L

<400> 457

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Leu Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305					310						315					320
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
					325											
<210>	458															
<211>	326															
<212>	PRT															
<213>	Artificial Sequence															
<220><223>	Synthetic: IgG2.3-R217V															
<400>	458															
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	
1				5				10					15			
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	
			20					25					30			
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
		35						40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
	50					55						60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	
65					70					75					80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
				85						90					95	
Thr	Val	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
			100							105				110		
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
		115						120				125				
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
	130							135				140				
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
145					150					155					160	
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	
				165						170					175	

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 459

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R217F

<400> 459

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Phe Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 460
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-R217M
 <400> 460
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Met Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140

 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 461

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R217H

<400> 461

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu His Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 462
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-R217Y
 <400> 462
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Tyr Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 463

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-R217W

<400> 463

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Trp Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 464

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-R217I

<400> 464

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Ile Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 465

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-R217L

<400> 465

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Leu Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175

 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 466

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-R217V

<400> 466

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Val Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 467
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3G1.3f-AY-R217I

<400> 467

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Ile Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 468

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1.3f-AY-R217L

<400> 468

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Leu Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
 Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 469

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 469

Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe

1 5 10

<210> 470

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 470

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

1 5 10

<210> 471

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 471

Trp Val Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5 10

<210> 472

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide

<400> 472

Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr

1 5 10