



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월01일
(11) 등록번호 10-2790260
(24) 등록일자 2025년03월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) C07K 16/44 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
C07K 16/2866 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7000930(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년09월25일
심사청구일자 2023년01월31일
- (85) 번역문제출일자 2023년01월09일
- (65) 공개번호 10-2023-0011497
- (43) 공개일자 2023년01월20일
- (62) 원출원 특허 10-2016-7010749
원출원일자(국제) 2014년09월25일
심사청구일자 2019년09월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/057523
- (87) 국제공개번호 WO 2015/048329
국제공개일자 2015년04월02일
- (30) 우선권주장
61/882,377 2013년09월25일 미국(US)
61/971,332 2014년03월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
Steven J. Kridel 외. THE JOURNAL OF
BIOLOGICAL CHEMISTRY. 2002, Vol. 277, No. 26,
pp. 23788-23793
WO2010081173 A1
US20130150558 A1
WO2009025846 A1

- (73) 특허권자
싸이툼스 테라퓨틱스, 인크.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스
위트 400 오이스터 포인트 블러바드 151
- (72) 발명자
무어 스티븐 제임스
미국 94506 캘리포니아주 덴빌 컨트리 미도우즈
레인 218
응웬 마가렛 티 루
미국 95121 캘리포니아주 산호세 푸사테리 웨이
1176
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 20 항

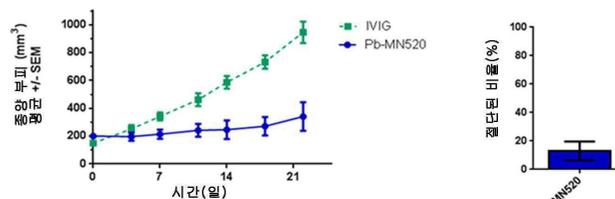
심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 매트릭스 메탈로프로테아제 기질 및 다른 절단성 모이어티 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 대체로 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 폴리펩티드, 적어도 하나의 MMP 프로테아제의 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 활성화가능한 항체 및 다른 거대 분자, 및 다양한 치료적, 진단적 및 예방적 조치에서 적어도 하나의 MMP 프로테아제의 기질인 절단성 모이어티를 (뒷면에 계속)

대표도



포함하는 이들 폴리펩티드의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/44 (2013.01)

C07K 7/06 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2319/50 (2013.01)

C07K 2319/95 (2013.01)

(72) 발명자

호스테터 다니엘 알

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 파크 블러바드
3909

바실예바 올가

미국 95104 캘리포니아주 쿠퍼티노 로드리게스 에
비뉴 #디20080

플랜더즈 잔 그레이스

미국 94607 캘리포니아주 오클랜드 #115 10쓰 스트
리트 555

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 470-472 및 31로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 절단성 모이어티(CM)를 포함하는 단리된 폴리펩티드로서, 절단성 모이어티가 프로테아제에 대한 기질이고, CM이 MMP14에 의해 절단되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, CM은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 3

제1항에 있어서, CM은 서열번호 470-472로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 4

제1항에 있어서, CM은 적어도 MMP9에 의해 절단되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드는 표적에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 6

제1항에 있어서, CM은 조직 내에서 표적과 공동국재하는 프로테아제에 대한 기질인 단리된 폴리펩티드.

청구항 7

제5항에 있어서, 이의 항원 결합 단편은 Fab 단편, F(ab')₂ 단편, scFv, scAb, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 및 단일 도메인 경쇄 항체로 이루어진 군에서 선택되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 8

제5항에 있어서, AB는 CM에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 9

제5항에 있어서, AB는 CM에 직접 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 10

제5항에 있어서, AB는 연결 펩티드를 통해서 CM에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 11

제5항에 있어서, 단리된 폴리펩티드는 마스킹 모이어티(MM)를 포함하고, MM은, 표적과의 결합에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 큰 AB와의 결합에 대한 평형 해리 상수를 갖는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 12

제11항에 있어서, MM은 40개 이하의 아미노산 길이의 폴리펩티드인 단리된 폴리펩티드.

청구항 13

제11항에 있어서, MM은 미절단 상태의 단리된 폴리펩티드가 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열

을 포함하도록 CM에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM.

청구항 14

제11항에 있어서, 단리된 폴리펩티드는 MM과 CM 사이에 연결 펩티드를 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 15

제11항에 있어서, 단리된 폴리펩티드는 CM과 AB 사이에 연결 펩티드를 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 16

제11항에 있어서, 단리된 폴리펩티드는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 단리된 폴리펩티드는 미절단 상태에서 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는 것인 단리된 폴리펩티드: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM.

청구항 17

제16항에 있어서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일하지 않은 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 18

제16항에 있어서, LP1 및 LP2는 각각이 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드인 단리된 폴리펩티드.

청구항 19

제11항에 있어서, MM의 아미노산 서열은 표적의 아미노산 서열과는 상이하고 AB의 천연 결합 파트너의 아미노산 서열과 50% 이하 동일한 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 20

제11항에 있어서, MM은 절단 상태에서 표적과의 결합에 대해 AB를 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2013년 9월 25일 출원된 미국 가출원 제61/882,377호, 및 2014년 3월 27일 출원된 미국 가출원 제 61/971,332호의 혜택을 청구하며, 이들 각각의 내용은 그들 전체로 참조하여 본원에 편입된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 대체로 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 폴리펩티드, 적어도 하나의 MMP 프로테아제의 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 활성화가능한 항체 및 다른 거대 분자, 및 다양한 치료적, 진단적 및 예방적 조치에서 적어도 하나의 MMP 프로테아제의 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 이들 폴리펩티드의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 프로테아제는 아미노산 잔기 사이의 펩티드 결합을 절단하여 단백질을 분해하는 효소이다. 프로테아제는 자연적으로 모든 유기체에서 존재하고 단순한 분해부터 고도의 조절 경로까지 다양한 생리학적 반응에 관여한다. 일부 프로테아제는 단백질 내 특정 아미노산 서열의 존재를 기반으로 특이적인 펩티드 결합을 파괴하는 것으로 알려져 있다.

[0006] 따라서, 프로테아제의 새로운 기질을 동정하고 이들 기질을 다양한 치료, 진단 및 예방적 조치에서 사용하려는 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0007] 본원은 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질인 절단성 모이어티(CM)를 포함하는 아미노산 서열을 제공한다. 이들 CM은 다양한 치료, 진단 및 예방 조치에서 유용하다.

[0008] 일부 실시양태에서, CM은 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 기질이다. MMP의 예에는 MMP1; MMP2; MMP3; MMP7; MMP8; MMP9; MMP10; MMP11; MMP12; MMP13; MMP14; MMP15; MMP16; MMP17; MMP19; MMP20; MMP23; MMP24; MMP26; 및 MMP27이 포함된다. 일부 실시양태에서, CM은 MMP9, MMP14, MMP1, MMP3, MMP13, MMP17, MMP11, 및 MMP19에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 MMP9의 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 MMP14의 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 2 이상의 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 MMP9 및 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 동일한 MMP에 대한 2 이상의 기질을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 2 또는 그 이상의 MMP9 기질을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 2 또는 그 이상의 MMP14 기질을 포함한다.

[0009] 일부 실시양태에서, CM은 MMP에 대한 기질이고 서열 ISSGLLSS(서열번호 14); QNQLRMA(서열번호 15); AQNLLGMV(서열번호 16); STFFPGMF(서열번호 17); PVGYTSSL(서열번호 18); DWLYWPGI(서열번호 19); MIAPVAYR(서열번호 20); RPSPMWAY(서열번호 21); WATPRPMR(서열번호 22); FRLLDWQW(서열번호 23); LKAAPRWA(서열번호 24); GPSHLVLT(서열번호 25); LPGGLSPW(서열번호 26); MGLFSEAG(서열번호 27); SPLPLRVP(서열번호 28); RMHLRSLG(서열번호 29); LAAPLGLL(서열번호 30); AVGLLAPP(서열번호 31); LLAPSHRA(서열번호 32); PAGLWLDP(서열번호 33); 및/또는 ISSGLSS(서열번호 159)을 포함한다.

[0010] 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 ISSGLLSS(서열번호 14)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 QNQLRMA(서열번호 15)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 AQNLLGMV(서열번호 16)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 STFFPGMF(서열번호 17)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 PVGYTSSL(서열번호 18)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 DWLYWPGI(서열번호 19)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 MIAPVAYR(서열번호 20)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 RPSPMWAY(서열번호 21)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 WATPRPMR(서열번호 22)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 FRLLDWQW(서열번호 23)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LKAAPRWA(서열번호 24)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 GPSHLVLT(서열번호 25)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LPGGLSPW(서열번호 26)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 MGLFSEAG(서열번호 27)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 SPLPLRVP(서열번호 28)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 RMHLRSLG(서열번호 29)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LAAPLGLL(서열번호 30)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 AVGLLAPP(서열번호 31)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LLAPSHRA(서열번호 32)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 PAGLWLDP(서열번호 33)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 ISSGLSS(서열번호 159)을 포함한다.

[0011] 일부 실시양태에서, CM은 항체에 연결되거나 또는 아니면 부착된다. 예를 들어, CM은 소정 표적에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)에 1 이상의 작용제를 연결하여서, MMP에 노출시 CM이 절단되고 작용제가 AB로부터 방출되도록 사용된다. 예시적인 표적은 제한없이, 표 1에 열거된 표적을 포함한다. 예시적인 AB는 제한없이

이, 표 2에 나타난 표적들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 미절단 상태의 항체는 다음과 같은 N-말단부터 C-말단의 구조적 배열을 갖는다: 작용제-CM-AB 또는 AB-CM-작용제. 일부 실시양태에서, 항체는 AB와 CM 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 CM과 접합된 작용제 사이에 연결 펩티드를 포함한다.

- [0012] 일부 실시양태에서, 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 미절단 상태인 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: 작용제-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-작용제. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 각각은 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 상기 2 연결 펩티드는 서로 동일할 필요는 없다.
- [0013] 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 (GS)_n, (GGS)_n, (GSGGS)_n(서열번호 1) 및 (GGGS)_n(서열번호 2)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 n은 1 이상의 정수이다.
- [0014] 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GSGG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGSG(서열번호 5), GSGGG(서열번호 6), GGGSG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0015] 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGSGGG(서열번호 9), GSSGGSGSGGG(서열번호 10), GSSGGSGSGGG(서열번호 11), GSSGGSGSGGGGG(서열번호 155), GSSGGSGGG(서열번호 156), 또는 GSSGGSGGG(서열번호 157)를 포함한다.
- [0016] 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGG(서열번호 158), GSSGT(서열번호 12) 또는 GSSG(서열번호 13)을 포함한다.
- [0017] 일부 실시양태에서, AB는 표적과의 결합에 대한 평형 해리 상수가 약 100 nM 또는 그 이하이다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적에 결합하는 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 단일클론 항체, 도메인 항체, 단쇄, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, scFv, scab, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 또는 단일 도메인 경쇄 항체이다. 일부 실시양태에서, 이러한 표적에 결합하는 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 마우스, 다른 설치류, 키메라, 키메라, 인간화 또는 완전한 인간 단일클론 항체이다.
- [0019] 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제는 조직 내에서 표적과 함께 공동국재하고, MMP 프로테아제는 항체가 프로테아제에 노출시 항체의 CM을 절단한다.
- [0020] 일부 실시양태에서, CM은 길이가 최대 15 아미노산의 폴리펩티드이다.
- [0021] 일부 실시양태에서, CM은 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질이다. MMP의 예에는 MMP1; MMP2; MMP3; MMP7; MMP8; MMP9; MMP10; MMP11; MMP12; MMP13; MMP14; MMP15; MMP16; MMP17; MMP19; MMP20; MMP23; MMP24; MMP26; 및 MMP27이 포함된다. 일부 실시양태에서, CM은 MMP9, MMP14, MMP1, MMP3, MMP13, MMP17, MMP11, 및 MMP19에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 MMP9에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 2 이상의 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 MMP9 및 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 동일한 MMP에 대한 2 이상의 기질을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 2 또는 그 이상의 MMP9 기질을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 2 또는 그 이상의 MMP14 기질을 포함한다.
- [0022] 일부 실시양태에서, CM은 MMP에 대한 기질이고, 서열 ISSGLLSS(서열번호 14); QNQALRMA(서열번호 15); AQNLLGMV(서열번호 16); STFFPGMF(서열번호 17); PVGYTSSL(서열번호 18); DWLYWPGI(서열번호 19); MIAPVAYR(서열번호 20); RPSPMWAY(서열번호 21); WATPRPMR(서열번호 22); FRLLDWQW(서열번호 23); LKAAPRWA(서열번호 24); GPSHLVLT(서열번호 25); LPGGLSPW(서열번호 26); MGLFSEAG(서열번호 27); SPLPLRVP(서열번호 28); RMHLRSLG(서열번호 29); LAAPLGLL(서열번호 30); AVGLLAPP(서열번호 31); LLAPSHRA(서열번호 32); PAGLWLDP(서열번호 33); 및/또는 ISSGLSS(서열번호 159)을 포함한다.
- [0023] 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 ISSGLLSS(서열번호 14)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 QNQALRMA(서열번호 15)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 AQNLLGMV(서열번호 16)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 STFFPGMF(서열번호 17)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 PVGYTSSL(서열번호 18)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 DWLYWPGI(서열번호 19)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 MIAPVAYR(서열번호 20)을 포함한다. 일부 실

시양태에서, CM은 아미노산 서열 RSPMWAY(서열번호 21)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 WATPRPMR(서열번호 22)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 FRLLDWQW(서열번호 23)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LKAAPRWA(서열번호 24)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 GPSHLVLT(서열번호 25)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LPGGLSPW(서열번호 26)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 MGLFSEAG(서열번호 27)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 SPLPLRVP(서열번호 28)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 RMHLRSLG(서열번호 29)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LAAPLGLL(서열번호 30)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 AVGLLAPP(서열번호 31)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LLAPSHRA(서열번호 32)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 PAGLWLDP(서열번호 33)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 ISSGLSS(서열번호 159)을 포함한다.

[0024] 일부 실시양태에서, CM은 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질이고 MMP9에 의해 인식되는 모티프 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이고 MMP14에 의해 인식되는 모티프 서열을 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, CM은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이고, CM 폴리펩티드 및/또는 CM을 포함하는 임의의 폴리펩티드의 CM 부분은 길이가 50 아미노산 미만, 40 아미노산 미만, 30 아미노산 미만, 25 아미노산 미만, 20 아미노산 미만, 19 아미노산 미만, 18 아미노산 미만, 17 아미노산 미만, 16 아미노산 미만, 15 아미노산 미만 길이, 14 아미노산 미만, 13 아미노산 미만, 12 아미노산 미만, 11 아미노산 미만, 또는 10 아미노산 미만 길이인 폴리펩티드를 포함한다.

[0026] 일부 실시양태에서, CM은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이고, 동일한 MMP 프로테아제에 의해 자연적으로 절단되는 임의의 인간 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이고 동일한 MMP 프로테아제에 의해 자연적으로 절단되는 임의의 인간 폴리펩티드 서열과 90% 이하 또는 그 이상 동일한 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0027] 일부 실시양태에서, 모티프 서열은 적어도 MMP에 대한 기질이고 이하의 표 8A-8M에 나타난 코어 CM 공통 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 모티프 서열은 하기 표 8A-8M에 나타난 코어 CM 공통 서열의 아속, 즉 서브셋을 포함한다.

[0028] 일부 실시양태에서, 모티프 서열은 적어도 MMP9에 대한 기질이고 표 8A-8D에 나타난 코어 CM 공통 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 모티프 서열은 적어도 MMP9에 대한 기질이고 하기 표 8A-8D에 나타난 코어 CM 공통 서열의 아속, 즉 서브셋을 포함한다.

[0029] 일부 실시양태에서, 모티프 서열은 적어도 MMP14에 대한 기질이고 표 8E-8M에 나타난 코어 CM 공통 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 모티프 서열은 적어도 MMP14에 대한 기질이고 하기 표 8E-8M에 나타난 코어 CM 공통 서열의 아속, 즉 서브셋을 포함한다.

[0030] [표 8A]

표 8A. MMP9 절단성 코어 CM 공통 서열 1

코어 CM 공통 1	코어 CM 공통 1의 아속
X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ (서열번호 317), 여기서 X ₂₂ 는 A, C, D, G, H, L, P, R, 또는 S; X ₂₃ 는 L, M, P, S, 또는 T; X ₂₄ 는 A, D, F, G, L, M, N, P, R, S, T, 또는 V; X ₂₅ 는 A, D, E, G, H, I, M, P, S, 또는 V; X ₂₆ 는 A, C, D, G, L, M, N, R, V, W, 또는 Y; X ₂₇ 는 C, F, G, H, P, Q, R, T, V, 또는 W; X ₂₈ 는 A, D, G, L, M, S, T, V, 또는 Y; 및 X ₂₉ 는 C, H, L, R, S, V, W, 또는 Y.	아속 1.1: X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ (서열번호 318), 여기서 X ₂₂ 는 G, P, R, 또는 S; X ₂₃ 는 P 또는 S; X ₂₄ 는 L, M, P, 또는 S; X ₂₅ 는 A, G, P, 또는 S; X ₂₆ 는 L, M, 또는 R; X ₂₇ 는 G 또는 W; X ₂₈ 는 A, G, S, 또는 Y; 및 X ₂₉ 는 L, R, V, 또는 Y.
	아속 1.2: X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ (서열번호 319), 여기서 X ₂₂ 는 G, P 또는 R; X ₂₃ 는 P; X ₂₄ 는 L, M, 또는 S; X ₂₅ 는 G, P, 또는 S; X ₂₆ 는 L, M, 또는 R; X ₂₇ 는 W; X ₂₈ 는 A, G, 또는 S; 및 X ₂₉ 는 R, V, 또는 Y.
	아속 1.3: X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ (서열번호 320), 여기서 X ₂₂ 는 P 또는 R; X ₂₃ 는 P; X ₂₄ 는 M 또는 S; X ₂₅ 는 G 또는 P; X ₂₆ 는 L, M, 또는 R; X ₂₇ 는 W; X ₂₈ 는 A, G, 또는 S; 및 X ₂₉ 는 R, V, 또는 Y.
	아속 1.4: X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ (서열번호 321), 여기서 X ₂₂ 는 P 또는 R; X ₂₃ 는 P; X ₂₄ 는 S; X ₂₅ 는 G 또는 P; X ₂₆ 는 M, 또는 R; X ₂₇ 는 W; X ₂₈ 는 A, G, 또는 S; 및 X ₂₉ 는 V 또는 Y.
	아속 1.5: X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ (서열번호 322), 여기서 X ₂₂ 는 P 또는 R; X ₂₃ 는 P; X ₂₄ 는 S; X ₂₅ 는 G 또는 P; X ₂₆ 는 M, 또는 R; X ₂₇ 는 W; X ₂₈ 는 A 또는 S; 및 X ₂₉ 는 Y.
	아속 1.6: X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ (서열번호 323), 여기서 X ₂₂ 는 C, G, H, L, 또는 R; X ₂₃ 는 P, S 또는 T; X ₂₄ 는 N, R, S 또는 T; X ₂₅ 는 P 또는 S; X ₂₆ 는 C, M, R, V, 또는 W; X ₂₇ 는 C, P, R, 또는 W; X ₂₈ 는 A, D, 또는 G; 및 X ₂₉ 는 C 또는 Y.

[0031]

[0032] [표 8B]

표 8B. MMP9 절단성 코어 CM 공통 서열 2

코어 CM 공통 2	코어 CM 공통 2의 아속
X ₃₂ X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ (서열번호 324), 여기서 X ₃₂ 는 F, G, V, 또는 W; X ₃₃ 는 A, D, L, M, P, R, T, 또는 V; X ₃₄ 는 C, G, H, L, Q, S, T, W, X ₃₅ 는 D, G, L, P; X ₃₆ 는 E, G, I, L, N, P, R, 또는 V; X ₃₇ 는 G, L, P, R, S, 또는 V; X ₃₈ 는 A, I, L, M, T, 또는 V; 및 X ₃₉ 는 A, G, L, P, Q, R, S, 또는 V.	아속 2.1: X ₃₂ X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ (서열번호 325), 여기서 X ₃₂ 는 W; X ₃₃ 는 D, P, 또는 T; X ₃₄ 는 H, Q, 또는 W; X ₃₅ 는 D 또는 P; X ₃₆ 는 I 또는 R; X ₃₇ 는 S; X ₃₈ 는 L, M, 또는 V; 및 X ₃₉ 는 G, L, 또는 S.
	아속 2.2: X ₃₂ X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ (서열번호 326), 여기서 X ₃₂ 는 W; X ₃₃ 는 D; X ₃₄ 는 H, Q, 또는 W; X ₃₅ 는 D 또는 P; X ₃₆ 는 I 또는 R; X ₃₇ 는 G, S, 또는 V; X ₃₈ 는 L, M, 또는 V; 및 X ₃₉ 는 G, L, 또는 S.
	아속 2.3: X ₃₂ X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ (서열번호 327), 여기서 X ₃₂ 는 W; X ₃₃ 는 D; X ₃₄ 는 H, Q, 또는 W; X ₃₅ 는 P; X ₃₆ 는 I 또는 R; X ₃₇ 는 S; X ₃₈ 는 L, M, 또는 V; 및 X ₃₉ 는 L.

[0033]

[0034]

[표 8C]

표 8C. MMP9 결단성 코어 CM 공통 서열 3

코어 CM 공통 3	코어 CM 공통 3의 아속
<p>X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈X₄₉ (서열번호 329), 여기서 X₄₂는 G, I, L, M, P, R, S, T, 또는 V; X₄₃는 A, D, H, I, L, P, S, 또는 T; X₄₄는 F, L, S, 또는 V; X₄₅는 H, L, M, P, Q, R, S, 또는 T; X₄₆는 A, D, F, G, L, M, R, S, T, 또는 V; X₄₇는 A, C, G, H, Q, T 또는 Y; X₄₈는 C, G, I, M, R, S, T, V, 또는 W; 및 X₄₉는 F, L, S, 또는 Y.</p>	<p>아속 3.1: X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈X₄₉ (서열번호 330), 여기서 X₄₂는 I, L, M, 또는 S; X₄₃는 D, P, S, 또는 T; X₄₄는 F, L, S, 또는 V; X₄₅는 L, P, 또는 S; X₄₆는 A, F, R, S, 또는 T; X₄₇은 G, H, T 또는 Y; X₄₈는 G, I, M, V, 또는 W; 및 X₄₉는 F, L, 또는 S.</p>
	<p>아속 3.2: X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈X₄₉ (서열번호 331), 여기서 X₄₂는 L, M, 또는 S; X₄₃은 S 또는 T; X₄₄는 F 또는 L; X₄₅는 P; X₄₆는 A, F, 또는 T; X₄₇은 G, H, T 또는 Y; X₄₈은 I, M, 또는 W; 및 X₄₉는 F.</p>
	<p>아속 3.3: X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈X₄₉ (서열번호 332), 여기서 X₄₂는 L, M, 또는 S; X₄₃은 S 또는 T; X₄₄는 F; X₄₅는 P; X₄₆은 A, F, 또는 T; X₄₇은 G, H, 또는 Y; X₄₈은 I, M, 또는 W; 및 X₄₉ 는 F.</p>
	<p>아속 3.4: X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈X₄₉ (서열번호 333), 여기서 X₄₂는 L 또는 M; X₄₃은 S 또는 T; X₄₄는 F; X₄₅는 P; X₄₆은 A 또는 T; X₄₇은 H 또는 Y; X₄₈은 I 또는 W; 및 X₄₉는 F.</p>
	<p>아속 3.5: X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈X₄₉ (서열번호 334), 여기서 X₄₂는 G, I, R, 또는 S; X₄₃은 H 또는 T; X₄₄는 F, L, S, 또는 V; X₄₅는 L, P, 또는 R; X₄₆은 F, L, 또는 S; X₄₇은 A, C, 또는 G; X₄₈은 I, M, 또는 V; 및 X₄₉는 F 또는 L.</p>
	<p>아속 3.6: X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈X₄₉ (서열번호 335), 여기서 X₄₂는 S; X₄₃은 T; X₄₄는 F 또는 V; X₄₅는 L 또는 P; X₄₆은 F 또는 L; X₄₇은 G; X₄₈은 I 또는 M; 및 X₄₉는 F.</p>

[0035]

[0036] [표 8D]

표 8D. MMP9 결단성 코어 CM 공통 서열 4

코어 CM 공통 4	코어 CM 공통 4 의 아속
X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ X ₅₅ X ₅₆ X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉	아속 4.1: X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ X ₅₅ X ₅₆ X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ (서열번호 341), 여기서 X ₅₂ 는 D, G, H, L, P, Q, S, 또는 Y; X ₅₃ 은 D, W, 또는 Y; X ₅₄ 는 H, L, 또는 R; X ₅₅ 는 H, L, M, P, 또는 Y; X ₅₆ 은 E, F, G, M, R, 또는 W; X ₅₇ 은 A, L, M, N, P, 또는 R; X ₅₈ 은 G, L, P, R, 또는 S; 및 X ₅₉ 는 G, I, P, S, T, 또는 Y.
(서열번호 340), 여기서 X ₅₂ 는 D, G, H, L, N, P, Q, R, S, W, 또는 Y; X ₅₃ 은 A, C, D, G, L, R, V, W, 또는 Y;	아속 4.2: X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ X ₅₅ X ₅₆ X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ (서열번호 342), 여기서 X ₅₂ 는 D 또는 H; X ₅₃ 은 W 또는 Y; X ₅₄ 는 H 또는 L; X ₅₅ 는 H, L, 또는 Y; X ₅₆ 은 G 또는 W; X ₅₇ 은 P 또는 R; X ₅₈ 은 G, L, 또는 P; 및 X ₅₉ 는 G, I, S, 또는 T.
X ₅₄ 는 D, H, L, P, Q, R, S, 또는 Y;	아속 4.3: X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ X ₅₅ X ₅₆ X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ (서열번호 343), 여기서 X ₅₂ 는 H; X ₅₃ 은 W; X ₅₄ 는 H 또는 L; X ₅₅ 는 H, L, 또는 Y; X ₅₆ 은 G 또는 W; X ₅₇ 은 P; X ₅₈ 은 L 또는 P; 및 X ₅₉ 는 G, I, S, 또는 T.
X ₅₅ 는 D, F, H, I, L, M, P, S, 또는 Y;	아속 4.4: X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ X ₅₅ X ₅₆ X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ (서열번호 344), 여기서 X ₅₂ 는 H; X ₅₃ 은 W; X ₅₄ 는 H 또는 L; X ₅₅ 는 L 또는 Y; X ₅₆ 은 G; X ₅₇ 은 P; X ₅₈ 은 L 또는 P; 및 X ₅₉ 는 G, I, S, 또는 T.
X ₅₆ 은 A, C, E, F, G, K, M, R, S, V, 또는 W;	아속 4.5: X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ X ₅₅ X ₅₆ X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ (서열번호 345), 여기서 X ₅₂ 는 H; X ₅₃ 은 W; X ₅₄ 는 H 또는 L; X ₅₅ 는 L 또는 Y; X ₅₆ 은 G; X ₅₇ 은 P; X ₅₈ 은 P; 및 X ₅₉ 는 T.
X ₅₇ 은 A, G, K, L, M, N, P, R, S, 또는 T;	아속 4.6: X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ X ₅₅ X ₅₆ X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ (서열번호 346), 여기서 X ₅₂ 는 D, G, S, 또는 Y; X ₅₃ 은 W; X ₅₄ 는 L 또는 P; X ₅₅ 는 D 또는 Y; X ₅₆ 은 C, E, G, 또는 W; X ₅₇ 은 M 또는 P; X ₅₈ 은 G, R, 또는 S; 및 X ₅₉ 는 H, I, 또는 Y.
X ₅₈ 은 A, F, G, H, L, P, R, S, 또는 T; 및 X ₅₉ 는 A, G, H, I, N, P, S, T, 또는 Y.	아속 4.7: X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ X ₅₅ X ₅₆ X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ (서열번호 347), 여기서 X ₅₂ 는 D, G, 또는 S; X ₅₃ 은 W; X ₅₄ 는 L; X ₅₅ 는 Y; X ₅₆ 은 E 또는 W; X ₅₇ 은 M 또는 P; X ₅₈ 은 G 또는 S; 및 X ₅₉ 는 I 또는 Y.

[0037]

[0038] [표 8E]

표 8E. MMP14 결단성 코어 CM 공통 서열 5

코어 CM 공통 5	코어 CM 공통 5의 아속
<p>X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 352), 여기서 X₆₂는 A, I, G, L, M, P, Q, S, T, 또는 V; X₆₃은 A, D, L, P, Q, S, T, V, 또는 Y; X₆₄는 A, C, E, F, G, H, K, L, P, Q, R, S, 또는 V; X₆₅는 D, E, G, S, 또는 V; X₆₆은 A, I, L, M, 또는 V; X₆₇은 C, E, G, I, K, L, M, N, Q, R, 또는 Y; X₆₈은 A, F, H, I, L, M, N, P, R, S, 또는 T; 및 X₆₉는 A, C, G, H, I, L, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 W.</p>	<p>아속 5.1: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 353), 여기서 X₆₂는 A, G, I, P, Q, S, T, 또는 V; X₆₃은 A, L, Q, S, 또는 V; X₆₄는 A, E, L, R, 또는 S; X₆₅는 D 또는 G; X₆₆은 I 또는 L; X₆₇ 은 E, I, L, M, Q, R, 또는 Y; X₆₈은 F, H, L, M, R, 또는 S; 및 X₆₉는 A, G, H, L, N, P, Q, 또는 S.</p>
	<p>아속 5.2: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 354), 여기서 X₆₂는 A, I, S 또는 T; X₆₃은 L, Q, S, 또는 V; X₆₄는 A, L, R, 또는 S; X₆₅는 G; X₆₆은 I 또는 L; X₆₇은 E, L, R, 또는 Y; X₆₈ 은 F, H, L, R, 또는 S; 및 X₆₉는 H, L, P, 또는 S.</p>
	<p>아속 5.3: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 355), 여기서 X₆₂는 A, I, S 또는 T; X₆₃은 L, S, 또는 V; X₆₄는 A, R 또는 S; X₆₅는 G; X₆₆은 L; X₆₇은 E, L 또는 R; X₆₈은 F, H, 또는 S; 및 X₆₉는 L, P, 또는 S.</p>
	<p>아속 5.4: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 356), 여기서 X₆₂는 A, I, S 또는 T; X₆₃은 L, S, 또는 V; X₆₄는 R 또는 S; X₆₅ 는 G; X₆₆은 L; X₆₇은 L 또는 R; X₆₈은 F, H, 또는 S; 및 X₆₉는 P 또는 S.</p>
	<p>아속 5.5: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 357), 여기서 X₆₂는 A, I, S 또는 T; X₆₃은 L, S, 또는 V; X₆₄는 R 또는 S; X₆₅ 는 G; X₆₆은 L; X₆₇은 L 또는 R; X₆₈은 S; 및 X₆₉는 P 또는 S.</p>
	<p>아속 5.6: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 358), 여기서 X₆₂는 T; X₆₃은 L, S, 또는 V; X₆₄는 S; X₆₅는 G; X₆₆은 L; X₆₇ 는 R; X₆₈은 S; 및 X₆₉는 P.</p>
	<p>아속 5.7: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 359), 여기서 X₆₂는 A, G, I, M, P, S, T, 또는 V; X₆₃은 L, Q, S, 또는 V; X₆₄는 A, C, F, K, L, Q, R 또는 S; X₆₅는 D, G, S, 또는 V; X₆₆ 은 L 또는 M; X₆₇은 G, I, L, M, N, Q, 또는 R; X₆₈은 I, N, P, 또는 S; 및 X₆₉는 A, H, I, N, Q, 또는 S.</p>

[0039]

코어 CM 공통 5	코어 CM 공통 5의 아속
	<p>아속 5.8: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 360), 여기서 X₆₂는 A, I, 또는 S; X₆₃은 L, Q, S, 또는 V; X₆₄는 L, R 또는 S; X₆₅는 G; X₆₆은 L; X₆₇은 L, M, 또는 R; X₆₈은 S; 및 X₆₉는 A, H, N, Q, 또는 S.</p>
	<p>아속 5.9: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 361), 여기서 X₆₂는 A, I, 또는 S; X₆₃은 L, Q, S, 또는 V; X₆₄는 L, R 또는 S; X₆₅는 G; X₆₆은 L; X₆₇은 L, M, 또는 R; X₆₈은 S; 및 X₆₉는 A, H, N, Q, 또는 S.</p>
	<p>아속 5.10: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 362), 여기서 X₆₂는 A 또는 S; X₆₃은 L 또는 V; X₆₄는 L 또는 S; X₆₅는 G; X₆₆은 L; X₆₇은 L 또는 R; X₆₈은 S; 및 X₆₉는 H, 또는 S.</p>
	<p>아속 5.11: X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉ (서열번호 363), 여기서 X₆₂는 A 또는 S; X₆₃은 L 또는 V; X₆₄는 S; X₆₅는 G; X₆₆은 L; X₆₇은 L 또는 R; X₆₈은 S; 및 X₆₉는 H, 또는 S.</p>

[0040]

[0041] [표 8F-1]

표 8F-1. MMP14 결단성 코어 CM 공통 서열 6

코어 CM 공통 6	아속 of 코어 CM 공통 6
X ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ X ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ X ₇₈ X ₇₉ (서열번호 371), 여기서 X ₇₂ 는 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, 또는 V; X ₇₃ 는 A, C, E, F, H, L, N, R, S, 또는 V; X ₇₄ 는 A, D, E, K, N, P, Q, S, T, 또는 Y; X ₇₅ 는 A, E, G, H, K, L, N, P, R, S, 또는 T; X ₇₆ 는 I, K, L, M, N, R, T, V 또는 Y; X ₇₇ 는 A, D, E, I, K, L, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y; X ₇₈ 는 A, C, D, E, G, I, L, M, Q, R, S, T, 또는 V; 및 X ₇₉ 는 A, F, G, H, I, L, P, Q, R, S, T, 또는 Y.	아속 6.1: X ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ X ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ X ₇₈ X ₇₉ (서열번호 372), 여기서 X ₇₂ 는 A, F, G, H, I, L, M, Q, R, 또는 S; X ₇₃ 는 A, F, H, L, 또는 N; X ₇₄ 는 A, E, N, Q, 또는 S; X ₇₅ 는 A, E, K, N, S, 또는 T; X ₇₆ 는 L 또는 M; X ₇₇ 는 A, I, K, L, P, R, 또는 V; X ₇₈ 는 A, D, I, L, M, R, T, 또는 V; 및 X ₇₉ 는 A, F, G, H, I, L, P, Q, R, 또는 S.
	아속 6.2: X ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ X ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ X ₇₈ X ₇₉ (서열번호 373), 여기서 X ₇₂ 는 G, L 또는 R, 또는 S; X ₇₃ 는 A 또는 L; X ₇₄ 는 A, E, N, Q, 또는 S; X ₇₅ 는 A, E, N, S, 또는 T; X ₇₆ 는 L 또는 M; X ₇₇ 는 L 또는 R; X ₇₈ 는 A, L, 또는 T; 및 X ₇₉ 는 F, G, L, R, 또는 S.
	아속 6.3: X ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ X ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ X ₇₈ X ₇₉ (서열번호 374), 여기서 X ₇₂ 는 L; X ₇₃ 는 A 또는 L; X ₇₄ 는 E, N, Q, 또는 S; X ₇₅ 는 A 또는 S; X ₇₆ 는 L 또는 M; X ₇₇ 는 R; X ₇₈ 는 A 또는 T; 및 X ₇₉ 는 F, L, 또는 R.
	아속 6.4: X ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ X ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ X ₇₈ X ₇₉ (서열번호 375), 여기서 X ₇₂ 는 L; X ₇₃ 는 A 또는 L; X ₇₄ 는 E, N, Q, 또는 S; X ₇₅ 는 A 또는 S; X ₇₆ 는 L 또는 M; X ₇₇ 는 R; X ₇₈ 는 A; 및 X ₇₉ 는 L 또는 R.

[0042]

[0043] [표 8F-2]

표 8F-2. MMP14 결단성 코어 CM 공통 서열 6A

코어 CM 공통 6A	아속 of 코어 CM 공통 6A
X ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ X ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ X ₇₈ (서열번호 485), 여기서 X ₇₂ 는 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, 또는 V; X ₇₃ 는 A, C, E, F, H, L, N, R, S, 또는 V; X ₇₄ 는 A, D, E, K, N, P, Q, S, T, 또는 Y; X ₇₅ 는 A, E, G, H, K, L, N, P, R, S, 또는 T; X ₇₆ 는 I, K, L, M, N, R, T, V 또는 Y; X ₇₇ 는 A, D, E, I, K, L, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y; 및 X ₇₈ 는 A, C, D, E, G, I, L, M, Q, R, S, T, 또는 V.	아속 6A.1: X ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ X ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ X ₇₈ (서열번호 376), 여기서 X ₇₂ 는 A, E, L, N, P, 또는 Q; X ₇₃ 는 F, H, L, N, 또는 S; X ₇₄ 는 Q 또는 Y; X ₇₅ 는 A; X ₇₆ 는 L, T, V 또는 Y; X ₇₇ 는 D, E, P, Q, 또는 R; 및 X ₇₈ 는 A, C, G, I, M, R, S, 또는 T.
	아속 6A.2: X ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ X ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ X ₇₈ (서열번호 377), 여기서 X ₇₂ 는 A, E, L, 또는 Q; X ₇₃ 는 F, H, 또는 N; X ₇₄ 는 Q; X ₇₅ 는 A; X ₇₆ 는 L 또는 T; X ₇₇ 는 Q 또는 R; 및 X ₇₈ 는 I 또는 M.
	아속 6A.3: X ₇₂ X ₇₃ X ₇₄ X ₇₅ X ₇₆ X ₇₇ X ₇₈ (서열번호 378), 여기서 X ₇₂ 는 A; X ₇₃ 는 F, H, 또는 N; X ₇₄ 는 Q; X ₇₅ 는 A; X ₇₆ 는 L; X ₇₇ 는 R; 및 X ₇₈ 는 M.

[0044]

[0045]

[표 8G]

표 8G. MMP14 결단성 코어 CM 공통 서열 7

코어 CM 공통 7	아속 of 코어 CM 공통 7
	아속 7.1: X ₈₂ X ₈₃ X ₈₄ X ₈₅ X ₈₆ X ₈₇ X ₈₈ X ₈₉ (서열번호 395), 여기서 X ₈₂ 는 L; X ₈₃ 은 H, K, Q, R, 또는 Y; X ₈₄ 는 A, L, M, S, T, 또는 V; X ₈₅ 는 A, I, L, S, 또는 V; X ₈₆ 은 P; X ₈₇ 은 A, G, R, S, V, 또는 W; X ₈₈ 은 I, R, T, 또는 W; 및 X ₈₉ 는 A, F, G, L, S, 또는 V.
X ₈₂ X ₈₃ X ₈₄ X ₈₅ X ₈₆ X ₈₇ X ₈₈ X ₈₉ (서열번호 394), 여기서 X ₈₂ 는 A, F, L, Q, S, T, 또는 V;	아속 7.2: X ₈₂ X ₈₃ X ₈₄ X ₈₅ X ₈₆ X ₈₇ X ₈₈ X ₈₉ (서열번호 396), 여기서 X ₈₂ 는 L; X ₈₃ 은 H, K, R, 또는 Y; X ₈₄ 는 A, L, 또는 V; X ₈₅ 는 A, I, 또는 L; X ₈₆ 은 P; X ₈₇ 은 G, R, 또는 V; X ₈₈ 은 T 또는 W; 및 X ₈₉ 는 A, F, L, 또는 S.
X ₈₃ 은 A, E, G, H, K, Q, R, V, 또는 Y;	아속 7.3: X ₈₂ X ₈₃ X ₈₄ X ₈₅ X ₈₆ X ₈₇ X ₈₈ X ₈₉ (서열번호 397), 여기서 X ₈₂ 는 L; X ₈₃ 은 K, R, 또는 Y; X ₈₄ 는 A; X ₈₅ 는 A 또는 L; X ₈₆ 은 P; X ₈₇ 은 G, R, 또는 V; X ₈₈ 은 W; 및 X ₈₉ 는 A 또는 L.
X ₈₄ 는 A, G, I, K, L, M, N, S, T, 또는 V;	아속 7.4: X ₈₂ X ₈₃ X ₈₄ X ₈₅ X ₈₆ X ₈₇ X ₈₈ X ₈₉ (서열번호 398), 여기서 X ₈₂ 는 A, F, L, Q, 또는 S; X ₈₃ 은 A, E, G, H, K, Q, 또는 Y;
X ₈₅ 는 A, D, F, G, I, L, N, P, R, S, T, 또는 V;	X ₈₄ 는 A, G, K, S, 또는 V; X ₈₅ 는 A, I, L, P, 또는 T; X ₈₆ 은 A, P, 또는 R; X ₈₇ 은 A, L, M, R, V, 또는 Y; X ₈₈ 은 C, H, R, T, 또는 W; 및 X ₈₉ 는 A, F, L, R, S, 또는 T.
X ₈₆ 은 A, P, 또는 R;	아속 7.5: X ₈₂ X ₈₃ X ₈₄ X ₈₅ X ₈₆ X ₈₇ X ₈₈ X ₈₉ (서열번호 399), 여기서 X ₈₂ 는 F 또는 L; X ₈₃ 은 G, K, Q, 또는 Y; X ₈₄ 는 A, G, S, 또는 V; X ₈₅ 는 A, I, 또는 L; X ₈₆ 은 P; X ₈₇ 은 A, R, 또는 V; X ₈₈ 은 R
X ₈₇ 은 A, D, G, L, M, P, R, S, T, V, W, 또는 Y;	또는 W; 및 X ₈₉ 는 A, F, L, 또는 R.
X ₈₈ 은 A, C, E, F, H, I, L, N, R, S, T, W, 또는 Y; 및	아속 7.6: X ₈₂ X ₈₃ X ₈₄ X ₈₅ X ₈₆ X ₈₇ X ₈₈ X ₈₉ (서열번호 400), 여기서 X ₈₂ 는 L; X ₈₃ 은 K 또는 Y; X ₈₄ 는 A 또는 S; X ₈₅ 는 A, I, 또는 L; X ₈₆ 은 P; X ₈₇ 은 A, R, 또는 V; X ₈₈ 은 W; 및 X ₈₉ 는 A 또는 F.
X ₈₉ 는 A, F, G, I, L, M, R, S, T, 또는 V.	아속 7.7: X ₈₂ X ₈₃ X ₈₄ X ₈₅ X ₈₆ X ₈₇ X ₈₈ X ₈₉ (서열번호 401), 여기서 X ₈₂ 는 L; X ₈₃ 은 K 또는 Y; X ₈₄ 는 A; X ₈₅ 는 A 또는 I; X ₈₆ 은 P; X ₈₇ 은 R 또는 V; X ₈₈ 은 W; 및 X ₈₉ 는 A 또는 F.

[0046]

[0047] [표 8H-1]

표 8H-1. MMP14 결단성 코어 CM 공통 서열 8

코어 CM 공통 8	코어 CM 공통 8의 아속
X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ X ₉₅ X ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ (서열번호 410), 여기서 X ₉₂ 는 A, D, F, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 W; X ₉₃ 는 A, P, R, 또는 T; X ₉₄ 는 A, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, 또는 V; X ₉₅ 는 A, D, E, G, H, K, M, N, P, R, S, 또는 T; X ₉₆ 는 C, F, H, I, L, M, P, R, S, V, W, 또는 Y; X ₉₇ 는 A, C, F, G, H, I, K, L, M, R, S, T, V, W, 또는 Y; 및 X ₉₈ 는 A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y.	아속 8.1: X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ X ₉₅ X ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ (서열번호 411), 여기서 X ₉₂ 는 A, F, G, I, L, M, N, S, T, V, 또는 W; X ₉₃ 는 P; X ₉₄ 는 A, E, F, H, I, K, N, P, Q, R, S, T, 또는 V; X ₉₅ 는 A, D, E, G, H, N, P, 또는 S; X ₉₆ 는 C, F, I, L, M, R, S, 또는 V; X ₉₇ 는 C, F, G, I, L, R, S, T, V, 또는 Y; 및 X ₉₈ 는 A, F, L, M, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y.
	아속 8.2: X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ X ₉₅ X ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ (서열번호 412), 여기서 X ₉₂ 는 F, G, L, S, T, 또는 V; X ₉₃ 는 P; X ₉₄ 는 A, E, H, K, N, Q, R, S, T, 또는 V; X ₉₅ 는 A, G, H, N, P, 또는 S; X ₉₆ 는 I, L, M, 또는 V; X ₉₇ 는 F, I, L, R, S, T, V, 또는 Y; 및 X ₉₈ 는 A, F, L, R, T, V, 또는 Y.
	아속 8.3: X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ X ₉₅ X ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ (서열번호 413), 여기서 X ₉₂ 는 F, L, 또는 S; X ₉₃ 는 P; X ₉₄ 는 A, K, Q, R, 또는 S; X ₉₅ 는 A, G, H, 또는 S; X ₉₆ 는 I, L, M, 또는 V; X ₉₇ 는 F, L, R, S, T, V, 또는 Y 및, X ₉₈ 는 F, L, T, 또는 V.
	아속 8.4: X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ X ₉₅ X ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ (서열번호 414), 여기서 X ₉₂ 는 F, L, 또는 S; X ₉₃ 는 P; X ₉₄ 는 A, Q, 또는 S; X ₉₅ 는 G 또는 S; X ₉₆ 는 I, L, 또는 M; X ₉₇ 는 L, S, 또는 V; 및 X ₉₈ 는 F, L, 또는 T.
	아속 8.5: X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ X ₉₅ X ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ (서열번호 415), 여기서 X ₉₂ 는 F, L, 또는 S; X ₉₃ 는 P; X ₉₄ 는 A, Q 또는 S; X ₉₅ 는 G; X ₉₆ 는 I, L, 또는 M; X ₉₇ 는 L 또는 V; 및 X ₉₈ 는 L.
	아속 8.6: X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ X ₉₅ X ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ (서열번호 416), 여기서 X ₉₂ 는 F, L, 또는 S; X ₉₃ 는 P; X ₉₄ 는 A 또는 S; X ₉₅ 는 G; X ₉₆ 는 I, L, 또는 M; X ₉₇ 는 L 또는 V; 및 X ₉₈ 는 L.
	아속 8.7: X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ X ₉₅ X ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ (서열번호 417), 여기서 X ₉₂ 는 F, G, L, M, P, S, V, 또는 W; X ₉₃ 는 P; X ₉₄ 는 A, N, Q, 또는 S; X ₉₅ 는 A, D, G, H, M, N, P, 또는 S; X ₉₆ 는 F, I, L, M, 또는 V; X ₉₇ 는 A, I, L, M, S, 또는 V; 및 X ₉₈ 는 A, G, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, 또는 Y.
	아속 8.8: X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ X ₉₅ X ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ (서열번호 418), 여기서 X ₉₂ 는 L, S, 또는 V; X ₉₃ 는 P; X ₉₄ 는 A, N, Q, 또는 S; X ₉₅ 는 H, N, P, 또는 S; X ₉₆ 는 F, I, L, 또는 M; X ₉₇ 는 I, L, S, 또는 V; 및 X ₉₈ 는 A, L, 또는 Q.

[0048]

코어 CM 공통 8	코어 CM 공통 8의 아속
	아속 8.9: X ₉₂ X ₉₃ X ₉₄ X ₉₅ X ₉₆ X ₉₇ X ₉₈ (서열번호 419), 여기서 X ₉₂ 는 L; X ₉₃ 는 P; X ₉₄ 는 A, N, Q, 또는 S; X ₉₅ 는 H; X ₉₆ 는 I 또는 L; X ₉₇ 는 V; 및 X ₉₈ 는 L.

[0049]

[0050] [표 8H-2]

표 8H-2. MMP14 결단성 연장 코어 CM 공통 서열 8

연장 코어 CM 공통 8A	연장 코어 CM 공통 8A의 아속
<p>X₉₂X₉₃X₉₄X₉₅X₉₆X₉₇X₉₈X₉₉ (서열번호 486), 여기서 X₉₂는 s A, D, F, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 W; X₉₃은 A, P, R, 또는 T;</p>	<p>아속 8A.1: X₉₂X₉₃X₉₄X₉₅X₉₆X₉₇X₉₈X₉₉ (서열번호 487), 여기서 X₉₂는 A, F, G, I, L, M, N, S, T, V, 또는 W; X₉₃은 P; X₉₄는 A, E, F, H, I, K, N, P, Q, R, S, T, 또는 V; X₉₅는 A, D, E, G, H, N, P, 또는 S; X₉₆은 C, F, I, L, M, R, S, 또는 V; X₉₇은 C, F, G, I, L, R, S, T, V, 또는 Y; X₉₈은 A, F, L, M, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y; 및 X₉₉는 A, D, E, G, H, I, L, N, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y.</p>
<p>X₉₄는 A, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, 또는 V; X₉₅는 A, D, E, G, H, K, M, N, P, R, S, 또는 T;</p>	<p>아속 8A.2: X₉₂X₉₃X₉₄X₉₅X₉₆X₉₇X₉₈X₉₉ (서열번호 488), 여기서 X₉₂는 F, G, L, S, T, 또는 V; X₉₃은 P; X₉₄는 A, E, H, K, N, Q, R, S, T, 또는 V; X₉₅는 A, G, H, N, P, 또는 S; X₉₆은 I, L, M, 또는 V; X₉₇은 F, I, L, R, S, T, V, 또는 Y; X₉₈은 A, F, L, R, T, V, 또는 Y; 및 X₉₉는 A, D, G, L, P, R, S, T, V, 또는 Y.</p>
<p>X₉₆은 C, F, H, I, L, M, P, R, S, V, W, 또는 Y; X₉₇은 A, C, F, G, H, I, K, L, M, R, S, T, V, W, 또는 Y;</p>	<p>아속 8A.3: X₉₂X₉₃X₉₄X₉₅X₉₆X₉₇X₉₈X₉₉ (서열번호 489), 여기서 X₉₂는 F, L, 또는 S; X₉₃은 P; X₉₄는 A, K, Q, R, 또는 S; X₉₅는 A, G, H, 또는 S; X₉₆은 I, L, M, 또는 V; X₉₇은 F, L, R, S, T, V, 또는 Y; X₉₈은 F, L, T, 또는 V; 및 X₉₉는 A, D, G, L, R, T, 또는 V.</p>
<p>X₉₈은 A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y; 및</p>	<p>아속 8A.4: X₉₂X₉₃X₉₄X₉₅X₉₆X₉₇X₉₈X₉₉ (서열번호 490), 여기서 X₉₂는 F, L, 또는 S; X₉₃은 P; X₉₄는 A, Q, 또는 S; X₉₅는 G 또는 S; X₉₆은 I, L, 또는 M; X₉₇은 L, S, 또는 V; X₉₈은 F, L, 또는 T; 및 X₉₉는 A, R, 또는 T.</p>
<p>X₉₉는 A, D, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y.</p>	<p>아속 8A.5: X₉₂X₉₃X₉₄X₉₅X₉₆X₉₇X₉₈X₉₉ (서열번호 491), 여기서 X₉₂는 F, L, 또는 S; X₉₃은 P; X₉₄는 A, Q 또는 S; X₉₅는 G; X₉₆은 I, L, 또는 M; X₉₇은 L 또는 V; X₉₈은 L; 및 X₉₉는 R.</p>

[0051]

연장 코어 CM 공통 8A	연장 코어 CM 공통 8A의 아속
	<p>아속 8A.6: X₉₂X₉₃X₉₄X₉₅X₉₆X₉₇X₉₈X₉₉ (서열번호 492), 여기서 X₉₂는 F, L, 또는 S; X₉₃은 P; X₉₄는 A 또는 S; X₉₅는 G; X₉₆은 I, L, 또는 M; X₉₇은 L 또는 V; X₉₈은 L; 및 X₉₉는 R.</p>
	<p>아속 8A.7: X₉₂X₉₃X₉₄X₉₅X₉₆X₉₇X₉₈X₉₉ (서열번호 493), 여기서 X₉₂는 F, G, L, M, P, S, V, 또는 W; X₉₃은 P; X₉₄는 A, N, Q, 또는 S; X₉₅는 A, D, G, H, M, N, P, 또는 S; X₉₆은 F, I, L, M, 또는 V; X₉₇은 A, I, L, M, S, 또는 V; X₉₈은 A, G, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, 또는 Y; 및 X₉₉는 A, F, H, I, L, Q, R, T, V, W, 또는 Y.</p>
	<p>아속 8A.8: X₉₂X₉₃X₉₄X₉₅X₉₆X₉₇X₉₈X₉₉ (서열번호 494), 여기서 X₉₂는 L, S, 또는 V; X₉₃은 P; X₉₄는 A, N, Q, 또는 S; X₉₅는 H, N, P, 또는 S; X₉₆은 F, I, L, 또는 M; X₉₇은 I, L, S, 또는 V; X₉₈은 A, L, 또는 Q; 및 X₉₉는 L, T, V, 또는 Y.</p>
	<p>아속 8A.9: X₉₂X₉₃X₉₄X₉₅X₉₆X₉₇X₉₈X₉₉ (서열번호 495), 여기서 X₉₂는 L; X₉₃은 P; X₉₄는 A, N, Q, 또는 S; X₉₅는 H; X₉₆은 I 또는 L; X₉₇은 V; X₉₈은 L; 및 X₉₉는 L 또는 V.</p>

[0052]

[0053] [표 81]

표 81. MMP14 결단성 코어 CM 공통 서열 9

코어 CM 공통 9	코어 CM 공통 9의 아속
<p>X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉ (서열번호 425), 여기서</p> <p>X₁₀₂는 A, D, F, G, H, I, L, M, P, R, S, T, 또는 V; X₁₀₃은 A, D, E, L, M, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y; X₁₀₄는 A, G, H, L, N, P, R, S, T, 또는 V; X₁₀₅는 A, D, E, H, L, M, N, P, Q, R, S, T, 또는 V; X₁₀₆은 A, G, R, S, 또는 T; X₁₀₇은 C, F, L, M, S, V, W, 또는 Y; X₁₀₈은 A, E, F, G, H, I, L, M, N, Q, R, S, V, W, 또는 Y; 및 X₁₀₉는 A, E, G, L, P, R, S, 또는 V.</p>	<p>아속 9.1: X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉ (서열번호 426), 여기서 X₁₀₂는 A, D, F, G, I, R, 또는 S; X₁₀₃은 D, E, L, M, P, R, S, T, V, 또는 Y; X₁₀₄는 A, H, P, 또는 S; X₁₀₅는 A, D, E, H, L, M, N, R, T, 또는 V; X₁₀₆은 A, G, 또는 R; X₁₀₇은 F, L, M, S, V, 또는 W; X₁₀₈은 A, E, H, L, M, R, S, 또는 V; 및 X₁₀₉는 A, G, L, P, R, S, 또는 V.</p>
	<p>아속 9.2: X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉ (서열번호 427), 여기서 X₁₀₂는 F, G, I, R, 또는 S; X₁₀₃은 L, P, R, 또는 V; X₁₀₄는 A 또는 H; X₁₀₅는 A, D, 또는 R; X₁₀₆은 A 또는 G; X₁₀₇은 L 또는 V; X₁₀₈은 H, L, M, R, S, 또는 V; 및 X₁₀₉는 A, L, S, 또는 V.</p>
	<p>아속 9.3: X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉ (서열번호 428), 여기서 X₁₀₂는 G, R 또는 S; X₁₀₃은 R 또는 V; X₁₀₄는 A 또는 H; X₁₀₅는 A, D, 또는 R; X₁₀₆은 A 또는 G; X₁₀₇은 L 또는 V; X₁₀₈은 H 또는 R; 및 X₁₀₉는 A, L, S, 또는 V.</p>
	<p>아속 9.4: X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉ (서열번호 429), 여기서 X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 R; X₁₀₄는 A 또는 H; X₁₀₅는 A 또는 D; X₁₀₆은 G; X₁₀₇은 L 또는 V; X₁₀₈은 R; 및 X₁₀₉는 A, S, 또는 V.</p>
	<p>아속 9.5: X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉ (서열번호 430), 여기서 X₁₀₂는 D, F, G, I, L, R, S, 또는 T; X₁₀₃은 E, L, M, R, S, T, 또는 V; X₁₀₄는 H 또는 N; X₁₀₅는 A, D, L, M, R, 또는 T; X₁₀₆은 A, G, R, 또는 T; X₁₀₇은 C, L, M, S, V, 또는 W; X₁₀₈은 A, E, F, G, L, R, S, 또는 W; 및 X₁₀₉는 A, G, L, P, R, S, 또는 V.</p>

[0054]

코어 CM 공통 9	코어 CM 공통 9의 아속
	<p>아속 9.6: X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉ (서열번호 431), 여기서 X₁₀₂는 F, I, R, 또는 S; X₁₀₃은 E, L, R, 또는 V; X₁₀₄는 H; X₁₀₅는 D, M, R, 또는 T; X₁₀₆은 A 또는 G; X₁₀₇은 L, M, S, 또는 V; X₁₀₈은 E, R, 또는 S; 및 X₁₀₉는 A, P, S, 또는 V.</p>
	<p>아속 9.7: X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉ (서열번호 432), 여기서 X₁₀₂는 I 또는 R; X₁₀₃은 E, R, 또는 V; X₁₀₄는 H; X₁₀₅는 D, M, R, 또는 T; X₁₀₆은 A 또는 G; X₁₀₇은 L 또는 V; X₁₀₈은 R 또는 S; 및 X₁₀₉는 A, P, S, 또는 V.</p>
	<p>아속 9.8: X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉ (서열번호 433), 여기서 X₁₀₂는 I 또는 R; X₁₀₃은 R; X₁₀₄는 H; X₁₀₅는 D; X₁₀₆은 A 또는 G; X₁₀₇은 L 또는 V; X₁₀₈은 R 또는 S; 및 X₁₀₉는 A 또는 S.</p>

[0055]

[0056]

[표 8J]

표 8J. MMP14 절단성 코어 CM 공통 서열 10

코어 CM 공통 10	코어 CM 공통 10의 아속
	아속 10.1: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 437), 여기서 X ₁₁₂ 는 A, I, P, S, T, V, 또는 Y; X ₁₁₃ 는 A, D, G, L, M, Q, R, S, V, 또는 Y; X ₁₁₄ 는 A, H, K, L, N, S, 또는 T; X ₁₁₅ 는 G, H, I, L, S, 또는 V; X ₁₁₆ 는 I, L, 또는 V; X ₁₁₇ 는 A, F, G, K, R, S, 또는 W; X ₁₁₈ 는 D, H, L, M, N, Q, R, 또는 V; 및 X ₁₁₉ 는 A, I, L, 또는 V.
X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 436), 여기서 X ₁₁₂ 는 A, D, G, H, I, L, N, P, R, S, T, V, W, 또는 Y; X ₁₁₃ 는 A, D, G, H, L, M, N, P, Q, R, S, V, 또는 Y; X ₁₁₄ 는 A, H, K, L, N, P, Q, R, S, T, 또는 V; X ₁₁₅ 는 A, D, F, G, H, I, L, P, R, S, V, 또는 Y; X ₁₁₆ 는 C, F, I, L, P, V, 또는 Y; X ₁₁₇ 는 A, D, E, F, G, I, K, M, N, R, S, T, V, 또는 W; X ₁₁₈ 는 A, D, E, F, H, K, L, M, N, Q, R, V, 또는 Y; 및 X ₁₁₉ 는 A, F, I, L, M, 또는 V.	아속 10.2: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 438), 여기서 X ₁₁₂ 는 A, I, T, 또는 V; X ₁₁₃ 는 A, L, M, Q, R, V, 또는 Y; X ₁₁₄ 는 A, N, S, 또는 T; X ₁₁₅ 는 G, L, S, 또는 V; X ₁₁₆ 는 L 또는 V; X ₁₁₇ 는 A, F, G, K, 또는 S; X ₁₁₈ 는 M, N, Q, R, 또는 V; 및 X ₁₁₉ 는 I, L, 또는 V.
	아속 10.3: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 439), 여기서 X ₁₁₂ 는 A, I, T, 또는 V; X ₁₁₃ 는 M, Q, 또는 Y; X ₁₁₄ 는 A, N, 또는 S; X ₁₁₅ 는 G, L, S, 또는 V; X ₁₁₆ 는 L 또는 V; X ₁₁₇ 는 A, F, G, 또는 S; X ₁₁₈ 는 M, N, Q, 또는 R; 및 X ₁₁₉ 는 I, L, 또는 V.
	아속 10.4: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 440), 여기서 X ₁₁₂ 는 A, I, 또는 V; X ₁₁₃ 는 Y; X ₁₁₄ 는 N 또는 S; X ₁₁₅ 는 G, L, 또는 V; X ₁₁₆ 는 L; X ₁₁₇ 는 A, G, 또는 S; X ₁₁₈ 는 M, Q, 또는 R; 및 X ₁₁₉ 는 L 또는 V.
	아속 10.5: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 441), 여기서 X ₁₁₂ 는 A, I, 또는 V; X ₁₁₃ 는 Y; X ₁₁₄ 는 N 또는 S; X ₁₁₅ 는 G, L, 또는 V; X ₁₁₆ 는 L; X ₁₁₇ 는 G 또는 S; X ₁₁₈ 는 M 또는 R; 및 X ₁₁₉ 는 L 또는 V.
	아속 10.6: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 442), 여기서 X ₁₁₂ 는 A, I, 또는 V; X ₁₁₃ 는 Y; X ₁₁₄ 는 N 또는 S; X ₁₁₅ 는 G, L, 또는 V; X ₁₁₆ 는 L; X ₁₁₇ 는 S; X ₁₁₈ 는 M 또는 R; 및 X ₁₁₉ 는 L 또는 V.

[0057]

코어 CM 공통 10	코어 CM 공통 10의 아속
	아속 10.7: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 443), 여기서 X ₁₁₂ 는 A; X ₁₁₃ 은 Y; X ₁₁₄ 는 N 또는 S; X ₁₁₅ 는 G 또는 L; X ₁₁₆ 은 L; X ₁₁₇ 은 S; X ₁₁₈ 은 R; 및 X ₁₁₉ 는 L 또는 V.
	아속 10.8: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 444), 여기서 X ₁₁₂ 는 A, D, G, I, L, N, P, S, T, V, W, 또는 Y; X ₁₁₃ 은 A, D, G, L, M, Q, S, 또는 V; X ₁₁₄ 는 H, K, N, P, Q, R, S, 또는 T; X ₁₁₅ 는 H, I, L, R, 또는 V; X ₁₁₆ 은 I, L, P, 또는 V; X ₁₁₇ 은 A, D, E, G, I, K, M, N, S, 또는 T; X ₁₁₈ 은 D, F, L, M, Q, R, 또는 V; 및 X ₁₁₉ 는 A, F, I, L, 또는 V.
	아속 10.9: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 445), 여기서 X ₁₁₂ 는 A, I, T, 또는 V; X ₁₁₃ 은 A, D, G, L, M, Q, S, 또는 V; X ₁₁₄ 는 H, K, N, S, 또는 T; X ₁₁₅ 는 H, I, L, 또는 V; X ₁₁₆ 은 L; X ₁₁₇ 은 A, G, K, 또는 S; X ₁₁₈ 은 L, M, Q, R, 또는 V; 및 X ₁₁₉ 는 A, L, 또는 V.
	아속 10.10: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 446), 여기서 X ₁₁₂ 는 A 또는 I; X ₁₁₃ 은 A, L, 또는 Q; X ₁₁₄ 는 N, S, 또는 T; X ₁₁₅ 는 L 또는 V; X ₁₁₆ 은 L; X ₁₁₇ 은 A, G, K, 또는 S; X ₁₁₈ 은 M, R, 또는 V; 및 X ₁₁₉ 는 L 또는 V.
	아속 10.11: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 447), 여기서 X ₁₁₂ 는 A 또는 I; X ₁₁₃ 은 A, L, 또는 Q; X ₁₁₄ 는 N 또는 S; X ₁₁₅ 는 L 또는 V; X ₁₁₆ 은 L; X ₁₁₇ 은 A 또는 S; X ₁₁₈ 은 M 또는 R; 및 X ₁₁₉ 는 L 또는 V.
	아속 10.12: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 448), 여기서 X ₁₁₂ 는 I; X ₁₁₃ 은 A, L, 또는 Q; X ₁₁₄ 는 N; X ₁₁₅ 는 L 또는 V; X ₁₁₆ 은 L; X ₁₁₇ 은 A 또는 S; X ₁₁₈ 은 M 또는 R; 및 X ₁₁₉ 는 L 또는 V.

[0058]

코어 CM 공통 10	코어 CM 공통 10의 아속
	아속 10.13: X ₁₁₂ X ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ X ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ X ₁₁₉ (서열번호 449), 여기서 X ₁₁₂ 는 I; X ₁₁₃ 은 A, L, 또는 Q; X ₁₁₄ 는 N; X ₁₁₅ 는 L 또는 V; X ₁₁₆ 은 L; X ₁₁₇ 은 S; X ₁₁₈ 은 M; 및 X ₁₁₉ 는 L 또는 V.

[0059]

[0060]

[표 8K]

표 8K. MMP14 결단성 코어 CM 공통 서열 11

코어 CM 공통 11	코어 CM 공통 11의 아속
X ₁₂₂ X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ (서열번호 453), 여기서 X ₁₂₂ 는 A, G, H, L, P, R, S, 또는 V; X ₁₂₃ 은 A, G, R, S, T 또는 V; X ₁₂₄ 는 A, G, P, R, S, 또는 T; X ₁₂₅ 는 H, I, L, P, R, 또는 V; X ₁₂₆ 은 L 또는 W; X ₁₂₇ 은 F, H, L, M, Q, S, V, 또는 Y; X ₁₂₈ 은 A, D, E, I, K, P, R, S, T, 또는 V; 및 X ₁₂₉ 는 A, E, F, G, H, I, L, N, P, Q, R, 또는 V.	아속 11.1: X ₁₂₂ X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ (서열번호 454), 여기서 X ₁₂₂ 는 A, G, P, R, 또는 S; X ₁₂₃ 은 A, R, 또는 S; X ₁₂₄ 는 G, P, S, 또는 T; X ₁₂₅ 는 L 또는 V; X ₁₂₆ 은 W; X ₁₂₇ 은 L, S, V, 또는 Y; X ₁₂₈ 은 D, E, P, 또는 T; 및 X ₁₂₉ 는 P, Q 또는 V.
	아속 11.2: X ₁₂₂ X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ (서열번호 455), 여기서 X ₁₂₂ 는 G, P, R, 또는 S; X ₁₂₃ 은 A 또는 R; X ₁₂₄ 는 G, P, 또는 S; X ₁₂₅ 는 L 또는 V; X ₁₂₆ 은 W; X ₁₂₇ 은 L 또는 Y; X ₁₂₈ 은 E 또는 T; 및 X ₁₂₉ 는 Q.
	아속 11.3: X ₁₂₂ X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ (서열번호 456), 여기서 X ₁₂₂ 는 P; X ₁₂₃ 은 A; X ₁₂₄ 는 P 또는 S; X ₁₂₅ 는 L 또는 V; X ₁₂₆ 은 W; X ₁₂₇ 은 Y; X ₁₂₈ 은 T; 및 X ₁₂₉ 는 Q.

[0061]

[0062] [표 8L]

표 8L. MMP14 절단성 코어 CM 공통 서열 12

코어 CM 공통 12	코어 CM 공통 12의 아속
<p>$X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (서열번호 458), 여기서</p> <p>X_2는 A, D, E, F, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y;</p> <p>X_3은 A, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y;</p> <p>X_4는 A, E, G, H, K, N, P, R, S, T, V, 또는 Y;</p> <p>X_5는 A, G, H, I, L, N, P, R, S, T, 또는 V;</p> <p>X_6은 I, L, M, Q, T, V, W, 또는 Y;</p> <p>X_7은 A, D, G, H, K, L, N, P, Q, R, S, T, 또는 V;</p> <p>X_8은 A, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, V, W, 또는 Y; 및</p> <p>X_9는 A, F, G, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V 또는 Y.</p>	<p>아속 12.1: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 459), 여기서 X_2는 A, G, L, P, 또는 S; X_3은 A, E, G, H, L, P, Q, S, T, 또는 V; X_4는 G, N, R, 또는 S; X_5는 L, P, 또는 S; X_6은 I 또는 L; X_7은 A, G, N, Q, R, 또는 S; X_8은 D, F, G, I, L, M, P, S, 또는 V; 및 X_9는 F, G, L, P, Q, R, 또는 S.</p>
	<p>아속 12.2: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 460), 여기서 X_2는 A, P, 또는 S; X_3은 L, S 또는 V; X_4는 G, N, R, 또는 S; X_5는 L, P, 또는 S; X_6은 L; X_7은 A, G, R, 또는 S; X_8은 L, P, 또는 V; 및 X_9는 F, L, P, 또는 S.</p>
	<p>아속 12.3: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 461), 여기서 X_2는 A, P, 또는 S; X_3은 L, S, 또는 V; X_4는 G, N, R, 또는 S; X_5는 L, P, 또는 S; X_6은 L; X_7은 A, G, R, 또는 S; X_8은 L 또는 P; 및 X_9는 F, P, 또는 S.</p>
	<p>아속 12.4: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 462), 여기서 X_2는 A, P, 또는 S; X_3은 L 또는 V; X_4는 G, N, 또는 S; X_5는 L 또는 S; X_6은 L; X_7은 A, G, R, 또는 S; X_8은 L 또는 P; 및 X_9는 P 또는 S.</p>
	<p>아속 12.5: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 463), 여기서 X_2는 A 또는 S; X_3은 L; X_4는 G, N, 또는 S; X_5는 L 또는 S; X_6은 L; X_7은 R 또는 S; X_8은 L; 및 X_9는 P.</p>
	<p>아속 12.6: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 464), 여기서 X_2는 A, E, G, H, I, L, M, P, 또는 S; X_3은 A, E, G, H, I, K, L, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y; X_4는 A, G, N, R, S, T, 또는 V; X_5는 A, G, H, L, N, P, R, S, T, 또는 V; X_6은 I, L, M, 또는 Q; X_7은 A, D, G, K, L, N, Q, R, S, 또는 V; X_8은 A, D, E, F, G, I, K, L, M, P, R, V, W, 또는 Y; 및 X_9는 A, F, G, M, P, Q, R, S, V, 또는 Y.</p>
	<p>아속 12.7: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 465), 여기서 X_2는 A, P, 또는 S; X_3은 A, H, Q, S, 또는 V; X_4는 G, N, 또는 S; X_5는 L, P, 또는 S; X_6은 L; X_7은 A, D, G, R, 또는 S; X_8은 F, I, L, M, 또는 P; 및 X_9는 F, P, Q, 또는 R.</p>

[0063]

코어 CM 공통 12	코어 CM 공통 12의 아속
	<p>아속 12.8: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 466), 여기서 X_2는 A, P, 또는 S; X_3은 H, S, 또는 V; X_4는 G, N, 또는 S; X_5는 L, P, 또는 S; X_6은 L; X_7은 A, G, R, 또는 S; X_8은 F, I, M, 또는 P; 및 X_9는 P 또는 R.</p>
	<p>아속 12.9: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 467), 여기서 X_2는 A, P, 또는 S; X_3은 S 또는 V; X_4는 G, N, 또는 S; X_5는 L; X_6은 L; X_7은 A, G 또는 R; X_8은 F, I, 또는 P; 및 X_9는 P.</p>
	<p>아속 12.10: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 468), 여기서 X_2는 A, P, 또는 S; X_3은 S 또는 V; X_4는 G, N, 또는 S; X_5는 L; X_6은 L; X_7은 A 또는 R; X_8은 F 또는 P; 및 X_9는 P.</p>
	<p>아속 12.11: $X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$(서열번호 469), 여기서 X_2는 A 또는 P; X_3은 S; X_4는 G 또는 N; X_5는 L; X_6은 L; X_7은 R; X_8은 F; 및 X_9는 P.</p>

[0064]

[0065] [표 8M]

표 8M. MMP14 결단성 코어 CM 공통 서열 13

코어 CM 공통 13	코어 CM 공통 13의 아속
X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ X ₁₉ (서열번호 473), 여기서 X ₁₂ 는 F, I, L, M, R, S, T, 또는 V; X ₁₃ 은 A, E, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y; X ₁₄ 는 A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y; X ₁₅ 는 A, E, G, N, P, Q, S, T, V, 또는 W; X ₁₆ 은 A, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y; X ₁₇ 은 A, D, E, F, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y; X ₁₈ 은 A, C, D, E, F, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, 또는 Y; 및 X ₁₉ 는 A, D, F, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y.	<p>아속 13.1: X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉(서열번호 475), 여기서 X₁₂는 F, I, L, M, S, 또는 V; X₁₃은 A, E, H, K, L, M, N, Q, S, T, V, 또는 Y; X₁₄는 A, F, H, L, M, Q, S, T, 또는 V; X₁₅는 A, G, 또는 P; X₁₆은 A, F, G, H, I, L, M, N, R, S, V, 또는 Y; X₁₇은 A, E, G, H, L, M, P, Q, R, S, T, 또는 V; X₁₈은 A, D, E, F, G, H, L, M, N, R, S, V, 또는 Y; 및 X₁₉는 A, F, G, I, L, M, P, Q, R, S, W, 또는 Y.</p> <p>아속 13.2: X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉(서열번호 476), 여기서 X₁₂는 L, M, 또는 V; X₁₃은 A, H, L, N, Q, S, 또는 V; X₁₄는 A, L, M, Q, S, T, 또는 V; X₁₅는 P; X₁₆은 A, F, G, I, L, R, S, V, 또는 Y; X₁₇은 H, L, M, Q, 또는 S; X₁₈은 A, D, G, H, R, 또는 S; 및 X₁₉는 A, F, G, L, R, 또는 S.</p> <p>아속 13.3: X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉(서열번호 477), 여기서 X₁₂는 L, M, 또는 V; X₁₃은 A 또는 L; X₁₄는 A, L, 또는 S; X₁₅는 P; X₁₆은 L 또는 V; X₁₇은 H, L, 또는 Q; X₁₈은 G 또는 S; 및 X₁₉는 G, R, 또는 S.</p> <p>아속 13.4: X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉(서열번호 478), 여기서 X₁₂는 L 또는 V; X₁₃은 A 또는 L; X₁₄는 L 또는 S; X₁₅는 P; X₁₆ 은 L 또는 V; X₁₇은 H 또는 L; X₁₈은 G 또는 S; 및 X₁₉는 R 또는 S.</p> <p>아속 13.5: X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉(서열번호 479), 여기서 X₁₂는 L 또는 V; X₁₃은 A 또는 L; X₁₄는 L 또는 S; X₁₅는 P; X₁₆ 은 L; X₁₇은 H 또는 L; X₁₈은 G; 및 X₁₉는 S.</p> <p>아속 13.6: X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉(서열번호 480), 여기서 X₁₂는 F, I, L, M, S, T, 또는 V; X₁₃은 A, E, G, H, L, M, S, V, W, 또는 Y; X₁₄는 A, D, E, G, K, L, M, N, Q, R, S, T, 또는 V; X₁₅는 E, G, N, P, S, T, 또는 V; X₁₆은 A, F, G, L, N, P, Q, R, S, V, 또는 Y; X₁₇은 A, E, H, P, Q, 또는 R; X₁₈은 D, E, G, N, R, S, 또는 T; 및 X₁₉는 A, D, G, Q, S, T, 또는 V.</p>

[0066]

코어 CM 공통 13	코어 CM 공통 13의 아속
	<p>아속 13.: X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉(서열번호 481), 여기서 X₁₂는 L, M, 또는 V; X₁₃은 A 또는 L; X₁₄는 A, L, Q, 또는 S; X₁₅는 G, P, 또는 T; X₁₆은 A, S, 또는 Y; X₁₇은 H 또는 P; X₁₈은 D 또는 G; 및 X₁₉는 A, G 또는 S.</p> <p>아속 13.7: X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉(서열번호 482), 여기서 X₁₂는 L 또는 M; X₁₃은 A 또는 L; X₁₄는 L; X₁₅는 G 또는 P; X₁₆ 은 A 또는 S; X₁₇은 H; X₁₈은 G; 및 X₁₉는 A 또는 G.</p>

[0067]

[0068]

일부 실시양태에서, CM은 서열번호 352, 371, 394, 410, 425, 436, 453, 458, 473, 485, 및 486으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 서열번호 353-363, 372-375, 376-378, 395-401, 411-419, 426-433, 437-449, 454-456, 459-469, 475-482, 및 487-495로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 서열번호 353-363으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 서열번호 372-375로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 376-378로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 395-401로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 411-419로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 426-433으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 437-449로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 454-456으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 459-469로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 475-482로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 487-495로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0069]

일부 실시양태에서, CM은 서열번호 317, 324, 329 및 340으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LYAAPRF(서열번호 408)을 포함하는 코어 CM 공통 7 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LYAAPWF(서열번호 409)을 포함하는 코어 CM 공통 7 서열을 포함한다.

- [0077] 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 GPSHLVT(서열번호 25)을 포함하는 코어 CM 공통 8 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LPAGLLL(서열번호 402)을 포함하는 코어 CM 공통 8 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LPAGLLR(서열번호 420)을 포함하는 코어 CM 공통 8 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LPAHLVLL(서열번호 421)을 포함하는 코어 CM 공통 8 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LPSHLVLL(서열번호 422)을 포함하는 코어 CM 공통 8 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LPAHLVLV(서열번호 423)을 포함하는 코어 CM 공통 8 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LPSHLVLV(서열번호 424)을 포함하는 코어 CM 공통 8 서열을 포함한다.
- [0078] 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 RMHLRSLG(서열번호 29)을 포함하는 코어 CM 공통 9 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 RRHDGLRA(서열번호 434)을 포함하는 코어 CM 공통 9 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 RRHDGLRS(서열번호 435)을 포함하는 코어 CM 공통 9 서열을 포함한다.
- [0079] 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 AQNLGMV(서열번호 16)을 포함하는 코어 CM 공통 10 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 IANLLSMV(서열번호 450)을 포함하는 코어 CM 공통 10 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 ILNLLSMV(서열번호 451)을 포함하는 코어 CM 공통 10 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 IQNLLSMV(서열번호 452)을 포함하는 코어 CM 공통 10 서열을 포함한다.
- [0080] 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 PAGLWLDP(서열번호 33)을 포함하는 코어 CM 공통 11 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 PASLWYTQ(서열번호 457)을 포함하는 코어 CM 공통 11 서열을 포함한다.
- [0081] 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 ALGLLRLP(서열번호 470)을 포함하는 코어 CM 공통 12 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 ALGLLSLP(서열번호 471)을 포함하는 코어 CM 공통 12 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 ASGLLRFP(서열번호 472)을 포함하는 코어 CM 공통 12 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 AVGLLAPP(서열번호 31)을 포함하는 코어 CM 공통 12 서열을 포함한다.
- [0082] 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LAAPLGLL(서열번호 30)을 포함하는 코어 CM 공통 13 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LLAPSHRA(서열번호 32)을 포함하는 코어 CM 공통 13 서열을 포함한다.
- [0083] 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LLLPAHGG(서열번호 474)을 포함하는 코어 CM 공통 13 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LLLPLLGS(서열번호 483)을 포함하는 코어 CM 공통 13 서열을 포함한다.
- [0084] 일부 실시양태에서, CM은 적어도 2 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 프로테아제는 MMP이고 적어도 하나의 프로테아제는 표 7에 나타난 것들로 이루어진 군에서 선택된다.

표 7

표 7: 예시적인 프로테아제 및 / 또는 효소

ADAMS, ADAMTS, <i>e.g.</i> , ADAM8 ADAM9 ADAM10 ADAM12 ADAM15 ADAM17/TACE ADAMDEC1 ADAMTS1 ADAMTS4 ADAMTS5	시스테인 프로테이나제, <i>e.g.</i> , 크루지파인 레구마인 오투바인-2 KLK, <i>e.g.</i> , KLK4 KLK5 KLK6 KLK7 KLK8 KLK10	세린 프로테아제, <i>e.g.</i> , 활성화된 단백질 C 카텝신 A 카텝신 G 카이마아제 응고 인자 프로테아제 (<i>e.g.</i> , FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa) 엘라스타아제 그랜자임 B 구아니디노벤조아타아제 HtrA1 인간 호중구 엘라스타아제
아스파테이트 프로테아제, <i>e.g.</i> , BACE 레닌	KLK11 KLK13 KLK14	탁토페린 마립신 NS3/4A
아스파르산 카텝신, <i>e.g.</i> , 카텝신 D 카텝신 E	메탈로 프로테이나제, <i>e.g.</i> , 메프린 네프릴리신 PSMA BMP-1	PACE4 플라스민 PSA tPA 트롬빈 트립타아제 uPA
캐스파아제, <i>e.g.</i> , 캐스파아제 1 캐스파아제 2 캐스파아제 3 캐스파아제 4 캐스파아제 5 캐스파아제 6 캐스파아제 7 캐스파아제 8 캐스파아제 9 캐스파아제 10 캐스파아제 14	MMP, <i>e.g.</i> , MMP1 MMP2 MMP3 MMP7 MMP8 MMP9 MMP10 MMP11 MMP12 MMP13	II 형 경막 세린 프로테아제(TTSP), <i>e.g.</i> , DESC1 DPP-4 FAP 헤파신 마트립타아제-2 MT-SP1/마트립타아제 TMPRSS2 TMPRSS3 TMPRSS4
시스테인 카텝신, <i>e.g.</i> , 카텝신 B 카텝신 C 카텝신 K 카텝신 L 카텝신 S 카텝신 V/L2 카텝신 X/Z/P	MMP14 MMP15 MMP16 MMP17 MMP19 MMP20 MMP23 MMP24 MMP26 MMP27	

[0085]

[0086]

일부 실시양태에서, 항체는 적어도 제1 CM 및 제2 CM을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 CM 및 제2 CM은 각각 길이가 15 아미노산을 넘지 않는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 미절단 상태의 항체에서 제1 CM 및 제2 CM은 하기와 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: 작용제-CM1-CM2-AB, AB-CM2-CM1-작용제, 작용제-CM2-CM1-AB, 또는 AB-CM1-CM2-작용제. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제와 CM1 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM2와 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제와 CM1 사이에 연결 펩티드를 포함하고 CM2와 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제와 CM1 사이에 연결 펩티드를 포함하고 CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드 및 CM2와 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제와 CM 사이에 연결 펩티드, CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드, 및 CM2와 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다.

[0087]

일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질을 포함하는 적어도 제1 CM 및 기질 서열을 포함하는 제2 CM을 포함한다. 제2 CM(CM2)에 대한 예시적인 기질은 제한없이 하기 효소 또는 표 7에 열거된 프로테아제 중 1 이상에 의해 절단가능한 기질을 포함한다.

[0088]

일부 실시양태에서, CM2는 특이적 프로테아제와 사용하기 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, CM2는 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP), 호중구 엘라스타아제, u-형 플라스미노겐 활성화인자(uPA, 우로키나아제라고도 함), 레구마인, 마트립타아제(본원에서 MT-SP1 또는 MTSP1이라고도 함), 트롬빈, 시스테인 프로테아제 예컨대 카텝신, ADAM17, BMP-1, HtrA1, 및 TMPRSS 예컨대 TMPRSS3 또는 TMPRSS4로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질이다.

[0089]

일부 실시양태에서, CM2는 호중구 엘라스타아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 uPA에 대한 기질이

다. 일부 실시양태에서, CM2는 레구마인에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 마트립타아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 트롬빈에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 시스테인 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 카텝신에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 ADAM17에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 BMP-1에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 HtrA1에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 TMPRSS에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 TMPRSS3에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 TMPRSS4에 대한 기질이다.

[0090] 예를 들면, 적합한 CM2는 적어도 하나의 프로테아제에 의해 절단되고 서열 TGRGPSWV(서열번호 34); SARGPSRW(서열번호 35); TARGPSFK(서열번호 36); LSGRSDNH(서열번호 37); GGWHTGRN(서열번호 38); HTGRSGAL(서열번호 39); PLTGRSGG(서열번호 40); AARGPAIH(서열번호 41); RGPANPM(서열번호 42); SSRGPAYL(서열번호 43); RGPATPIM(서열번호 44); RGPA(서열번호 45); GGQPSGMWGW(서열번호 46); FPRPLGITGL(서열번호 47); VHMLGFLGP(서열번호 48); SPLTGRSG(서열번호 49); SAGFSLPA(서열번호 126); LAPLGLQRR(서열번호 50); SGGPLGVR(서열번호 51); PLGL(서열번호 52); GPRSFGL(서열번호 315) 및/또는 GPRSFG(서열번호 316)을 포함한다.

[0091] 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 TGRGPSWV(서열번호 34)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SARGPSRW(서열번호 35)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 TARGPSFK(서열번호 36)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 37)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 GGWHTGRN(서열번호 38)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 HTGRSGAL(서열번호 39)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 PLTGRSGG(서열번호 40)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 AARGPAIH(서열번호 41)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 RGPANPM(서열번호 42)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SSRGPAYL(서열번호 43)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 RGPATPIM(서열번호 44)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 RGPA(서열번호 45)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 GGQPSGMWGW(서열번호 46)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 FPRPLGITGL(서열번호 47)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 VHMLGFLGP(서열번호 48)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SPLTGRSG(서열번호 49)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LAPLGLQRR(서열번호 50)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SGGPLGVR(서열번호 51)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 PLGL(서열번호 52)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 GPRSFGL(서열번호 315)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 GPRSFG(서열번호 316)을 포함한다.

[0092] 일부 실시양태에서, CM2는 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 표 7에 열거된 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 MMP9에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 제1 MMP에 대한 기질이고, CM2는 제2 MMP에 대한 기질이며, 여기서 제1 MMP 및 제2 MMP는 상이한 MMP이다. 일부 실시양태에서, CM1은 MMP에 대한 제1 기질 서열이고, CM2는 동일한 MMP에 대한 제2 기질이며, 여기서 CM1 및 CM2는 상이한 기질 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, CM2는 2 또는 그 이상이 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 적어도 MMP9 또는 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 2 또는 그 이상의 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 적어도 MMP9 및 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1 및 CM2는 둘 모두가 MMP9에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1 및 CM2는 둘 모두가 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 MMP9에 대한 기질이고 CM2는 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 MMP14에 대한 기질이고 CM2는 MMP9에 대한 기질이다.

[0093] 일부 실시양태에서, CM1 및/또는 CM2 중 적어도 하나는 MMP에 대한 기질이고 서열 ISSGLSS(서열번호 14); QNQLRMA(서열번호 15); AQNLLGMV(서열번호 16); STFPFGMF(서열번호 17); PVGYTSSL(서열번호 18); DWLYWPGI(서열번호 19); MIAPVAYR(서열번호 20); RPSPMWAY(서열번호 21); WATPRPMR(서열번호 22); FRLLDQWQ(서열번호 23); LKAAPRWA(서열번호 24); GPSHLVLT(서열번호 25); LPGGLSPW(서열번호 26); MGLFSEAG(서열번호 27); SPLPLRVP(서열번호 28); RMHLRLSLG(서열번호 29); LAAPLGLL(서열번호 30); AVGLLAPP(서열번호 31); LLAPSHRA(서열번호 32), PAGLWLDP(서열번호 33); 및/또는 ISSGLSS(서열번호 159)을 포함한다.

[0094] 일부 실시양태에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 동일한 프로테아제이고, 제1 CM 및 제2 CM은 효소에 대해 상이한 기질이다. 일부 실시양태에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 상이한 프로테아제이다. 일부 실시양태에서, 제1

절단체 및 제2 절단체는 표적 조직에 공동국재한다. 일부 실시양태에서, 제1 CM 및 제2 CM은 표적 조직 내 적어도 하나의 절단체에 의해 절단된다.

[0095] 일부 실시양태에서, AB에 접합된 작용제는 치료제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 항신생물제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 독소 또는 이의 단편이다. 본원에서 사용하는 독소의 단편은 독성 활성을 보유하는 단편이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 절단성 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 적어도 하나의 MMP-절단성 기질 서열을 포함하는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 비절단성 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이크로튜블 억제제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 핵산 손상제, 예컨대 DNA 알킬화제 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 표 3에 열거된 군에서 선택된 작용제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이탄시노이드 또는 마이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 두오카르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 피롤로벤조디아제핀이다.

[0096] 일부 실시양태에서, 작용제는 항염증제이다.

[0097] 일부 실시양태에서, 항체는 또한 검출가능한 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.

[0098] 일부 실시양태에서, 접합된 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 이미징화제, 조영제, 효소, 형광발광 표지, 발색단, 염료, 1 이상의 금속 이온, 또는 리간드 기반 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이미징화제는 방사성동위원소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방사성동위원소는 인듐 또는 테크네튬이다. 일부 실시양태에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 철 산화물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 효소는 홀스래디쉬 퍼옥시다아제, 알칼리 포스파타아제, 또는 β -갈락토시다아제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형광발광 표지는 옐로우 형광발광 단백질(YFP), 시안 형광발광 단백질(CFP), 그린 형광발광 단백질(GFP), 개질된 레드 형광발광 단백질(mRFP), 레드 형광발광 단백질 t이량체2(RFP t이량체2), HCRED, 또는 유로퓸 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 발광성 표지는 N-메틸아크리딘 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표지는 Alexa Fluor[®] 표지, 예컨대 Alex Fluor[®] 680 또는 Alexa Fluor[®] 750을 포함한다. 일부 실시양태에서, 리간드 기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 1 이상의 헵텐을 포함한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 항체의 AB는 천연적으로 1 이상의 디설피드 결합을 함유한다. 일부 실시양태에서, AB는 1 이상의 디설피드 결합을 포함하도록 조작될 수 있다.

[0100] 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 단일특이적이다. 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 다중특이적이고, 본원에서는 다중특이적 항체 및/또는 접합된 다중특이적 항체라고 한다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항체 및/또는 접합된 다중특이적 항체는 이특이적 또는 삼중기능성이다. 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 프로-이특이적 T 세포 인게이지어(pro-BITE) 분자의 일부로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 프로-키메라 항원 수용체(pro-CAR) 개질된 T 세포 또는 다른 조작된 수용체의 일부로서 제제화된다.

[0101] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 단일특이적이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 다중특이적이고, 본원에서 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체라고 한다. 본원에서 용어 예컨대 "활성화가능한 항체" 및 모든 이의 문법적 변형어는 달리 언급하지 않으면 제한없이 활성화가능한 항체가 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체인 실시양태를 포함하고자 한다. 본원에서 사용하는 용어 예컨대 "접합된 활성화가능한 항체" 및 이의 모든 문법적 변형어는 달리 언급하지 않으면 제한없이, 접합된 활성화가능한 항체가 본원의 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체인 실시양태를 포함하고자 한다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체는 이특이적 또는 삼중기능성이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 프로-이특이적 T 세포 인게이지어(pro-BITE) 분자의 일부로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 프로-키메라 항원 수용체(pro-

CAr) 개질된 T 세포 또는 다른 조작된 수용체의 일부로서 제제화된다.

- [0102] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 활성화가능한 항체, 접합된 활성화가능한 항체, 다중특이적 활성화가능한 항체, 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체는 1 이상의 부가적인 작용제 또는 부가적인 작용제의 조합과 함께 사용된다. 적합한 부가의 작용제는 의도하는 용도, 예를 들어 암에 맞는 현행 약학적 및/또는 외과적 치료제를 포함한다. 예를 들어, 활성화가능한 항체, 접합된 활성화가능한 항체, 다중특이적 활성화가능한 항체, 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체는 부가의 화학치료제 또는 항신생물제와 함께 사용될 수 있다.
- [0103] 활성화된 상태의 본원에 기술된 활성화가능한 항체는 소정 표적에 결합하고 (i) 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB); (ii) 미절단 상태의 표적에 AB의 결합을 억제하는 마스킹 모이어티(MM) 및 (c) CM이 매트릭스 메탈로프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드인 AB에 커플링된 절단성 모이어티(CM)를 포함한다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 미절단된 상태의 활성화가능한 항체는 다음의 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM.
- [0105] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM 사이에 연결 펩티드를 포함한다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM과 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 미절단된 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같이 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM.
- [0108] 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 각각은 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 2 연결 펩티드는 서로 동일할 필요는 없다.
- [0110] 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GS)_n$, $(GSGS)_n$ (서열번호 1) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호 2)(여기서 n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0111] 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GSGG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGSG(서열번호 5), GSGGG(서열번호 6), GGGSG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0112] 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGSGSGSGG(서열번호 9), GSSGSGSGSGG(서열번호 10), GSSGSGSGSGG(서열번호 11), GSSGSGSGSGGGG(서열번호 155), GSSGSGSGSGG(서열번호 156), 또는 GSSGSGSGSGG(서열번호 157)를 포함한다.
- [0113] 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGG(서열번호 158), GSSGT(서열번호 12) 또는 GSGG(서열번호 13)을 포함한다.
- [0114] 일부 실시양태에서, AB는 표적과의 결합에 대한 평형 해리 상수가 약 100 nM 또는 그 이하이다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적에 결합하는 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 단일클론 항체, 도메인 항체, 단쇄, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, scFv, scab, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 또는 단일 도메인 경쇄 항체이다. 일부 실시양태에서, 표적이 결합하는 이러한 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 마우스, 다른 설치류, 키메라, 인간화 또는 완전한 인간 단일클론 항체이다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 다중특이적 활성화가능한 항체이다. 본원에 제공된 다중특이적 활성화가능한 항체는 2 이상의 상이한 항원 또는 에피토프를 인식하는 다중특이적 항체이고, MM의 커플링이 그 표적에 결합하는 항원- 또는 에피토프-결합 도메인의 능력을 감소시키도록 다중특이적 항체의 적어도 하나의 항원- 또는 에피토프-결합 도메인에 연결된 적어도 하나의 마스킹 모이어티(MM)를 포함한다. 일부 실시양태에서, MM은 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 대한 기질로서 기능하는 절단성 모이어티(CM)를 통해서 다중특이적 항체의 항원- 또는 에피토프-결합 도메인에 커플링된다. 본원에 제공된 활성화가능한 다중특이적 항체는 순환계에서 안정하고, 요법 및 진단의 목적 부위에서 활성화되지만 정상, 즉 건강한 조직에서는 그렇지 않으며, 활성화된 경우에, 상응하는 미개질 다중특이적 항체와 적어도 견줄만한 표적과의 결합성을 나타낸다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한

항체를 포함한, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들어, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고, VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, 및 VH CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하며, 여기서 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, 및 VH CDR3 서열 중 적어도 하나는 적어도 아미노산 서열 SYAMS(서열번호 498)를 포함하는 VH CDR1; 적어도 아미노산 서열 SIDPEGRQTYADSVKG(서열번호 499)을 포함하는 VH CDR2 서열; 적어도 아미노산 서열 DIGGRSAFDY(서열번호 500)을 포함하는 VH CDR3 서열, 및 이의 조합에서 선택된다.

[0118] 일부 실시양태에서, 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함한, 본원에 제공되는 본원에서 제공하는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들어, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열 중 적어도 하나는 적어도 아미노산 서열 RASQSISSY(서열번호 501)을 포함하는 VL CDR1 서열; 적어도 아미노산 서열 AASSLQS(서열번호 502)을 포함하는 VL CDR2 서열; 적어도 아미노산 서열 QQTVVAPPL(서열번호 503)을 포함하는 VL CDR3 서열, 및 이의 조합에서 선택된다.

[0119] 일부 실시양태에서, 제한없이, 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들어, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고, VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, 및 VH CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, 및 VH CDR3 서열 중 적어도 하나는 아미노산 서열 SYAMS(서열번호 498)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR1 서열; 아미노산 서열 SIDPEGRQTYADSVKG(서열번호 499)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR2 서열; 아미노산 서열 DIGGRSAFDY(서열번호 500)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR3 서열, 및 이의 조합에서 선택된다.

[0120] 일부 실시양태에서, 제한없이, 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는 본원에서 제공하는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들어, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열 중 적어도 하나는 아미노산 서열 RASQSISSY(서열번호 501)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR1 서열; 아미노산 서열 AASSLQS(서열번호 502)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR2 서열; 및 아미노산 서열 QQTVVAPPL(서열번호 503)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR3 서열, 및 이의 조합에서 선택된다.

[0121] 일부 실시양태에서, 제한없이, 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함한, 본원에 제공되는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는, Jagged 표적, 예를 들어 Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고, VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, VH CDR3 서열, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하며, 여기서 VH CDR1 서열은 적어도 아미노산 서열 SYAMS(서열번호 498)을 포함하고; VH CD2 서열은 적어도 아미노산 서열 SIDPEGRQTYADSVKG(서열번호 499)을 포함하고; VH CDR3 서열은 적어도 아미노산 서열 DIGGRSAFDY(서열번호 500)을 포함하고; VL CDR1 서열은 적어도 아미노산 서열 RASQSISSY(서열번호 501)을 포함하고; VL CDR2 서열은 적어도 아미노산 서열 AASSLQS(서열번호 502)을 포함하며; VL CDR3 서열은 적어도 아미노산 서열 QQTVVAPPL(서열번호 503)을 포함한다.

[0122] 일부 실시양태에서, 제한없이, 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에서 제공하는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들어, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고, VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, VH CDR3 서열, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 VH CDR1 서열은 아미노산 서열 SYAMS(서열번호 498)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하고; VH CDR2 서열은 아미노산 서열 SIDPEGRQTYADSVKG(서열번호 499)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하고; VH CDR3 서열은 아미노산 서열 DIGGRSAFDY(서열번호 500)과 적어도 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR1 서열은 아미노산 서열 RASQSISSY(서열번호 501)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR2 서열은 아미노산 서열 AASSLQS(서열번호 502)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR3 서열은 아미노산 서열 QQTVVAPPL(서열번호 503)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함한다.

[0123] 일부 실시양태에서, 제한없이, 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에 제공되는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 상피 성장 인자 수용체(EGFR)에 특이적으로 결합하고, VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, 및 VH CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, 및 VH CDR3 서열 중 적어도 하나는 적어도 아미노산 서열 NYGVH(서열번호 504)을 포함하는 VH CDR1 서열; 적어도 아미노산 서열 VIWGGNTDYNTPPTS(서열번호 505)를 포함하는 VH CDR2 서열; 적어도 아미노산 서열 ALTYDYEFAY(서열번호 506)를 포함하는 VH CDR3 서열; 및 이의 조합에서 선택된다.

[0124] 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에서 제공되는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하고, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열 중 적어도 하나는 적어도 아미노산 서열 RASQSIGTNIH(서열번호 507)을 포함하는 VL CDR1 서열; 적어도 아미노산 서열 KYASESIS(서열번호 508)을 포함하는 VL CDR2 서열; 및 적어도 아미노산 서열 QQNNWPTT(서열번호 509)를 포함하는 VL CDR3 서열, 및 이의 조합에서 선택된다.

[0125] 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에 제공되는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하고, VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, 및 VH CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, 및 VH CDR3 서열 중 적어도 하나는 아미노산 서열 NYGVH(서열번호 504)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR1 서열; 아미노산 서열 VIWGGNTDYNTPPTS(서열번호 505)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR2 서열; 아미노산 서열 ALTYDYEFAY(서열번호 506)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR3 서열; 및 이의 조합에서 선택된다.

[0126] 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에서 제공하는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하고, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열 중 적어도 하나는 아미노산 서열 RASQSIGTNIH(서열번호 507)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR1 서열; 아미노산 서열 KYASESIS(서열번호 508)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR2 서열; 및 아미노산 서열 QQNNWPTT(서열번호 509)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR3 서열, 및 이의 조합에서 선택된다.

[0127] 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하고, VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, VH CDR3 서열, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 VH CDR1 서열은 적어도 아미노산 서열 NYGVH(서열번호 504)을 포함하고; VH CD2 서열은 적어도 아미노산 서열 VIWGGNTDYNTPPTS(서열번호 505)을 포함하고; VH CDR3 서열은 적어도 아미노산 서열 ALTYDYEFAY(서열번호 506)을 포함하고; VL CDR1 서열은 적어도 아미노산 서열 RASQSIGTNIH(서열번호 507)을 포함하고; VL CDR2 서열은 적어도 아미노산 서열 KYASESIS(서열번호 508)을 포함하고; VL CDR3 서열은 적어도 아미노산 서열 QQNNWPTT(서열번호 509)을 포함한다.

[0128] 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한

항체를 포함하는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하고, VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, VH CDR3 서열, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열, 및 VL CDR3 서열의 조합을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 VH CDR1 서열은 아미노산 서열 NYGVH(서열번호 504)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하고; VH CD2 서열은 아미노산 서열 VIWSGGNTDYNTPFIS(서열번호 505)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하고; VH CDR3 서열은 아미노산 서열 ALTYDYEFAY(서열번호 506)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR1 서열은 아미노산 서열 RASQSIGTNIH(서열번호 507)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR2 서열은 아미노산 서열 KYASESIS(서열번호 508)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR3 서열은 아미노산 서열 QQNNWPPT(서열번호 509)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함한다.

[0129] 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에 제공되는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 서열번호 54, 56, 57, 58, 61, 63, 65, 68, 70, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 및 114로 이루어진 군에서 선택된 적어도 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에서 제공하는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 서열번호 55, 59, 60, 62, 64, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 및 113으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에 제공되는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 54, 56, 57, 58, 61, 63, 65, 68, 70, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 및 114로 이루어진 군에서 선택된 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 55, 59, 60, 62, 64, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 및 113으로 이루어진 군에서 선택된 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0130] 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 54, 56, 57, 58, 61, 63, 65, 68, 70, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 및 114로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에 제공되는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 55, 59, 60, 62, 64, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 및 113으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제한없이, 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는, 본원에 제공되는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 54, 56, 57, 58, 61, 63, 65, 68, 70, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 및 114로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 55, 59, 60, 62, 64, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 및 113으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0131] 일부 실시양태에서, MM은, 표적에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 큰 AB와의 결합에 대한 평형 해리 상수를 갖는다.

[0132] 일부 실시양태에서, MM은, 표적에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 크지 않은 AB와의 결합에 대한 평형 해리 상수를 갖는다.

[0133] 일부 실시양태에서, MM은 절단된 상태에서 표적과의 결합에 대해 AB를 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않는다.

- [0134] 일부 실시양태에서, MM은 길이가 약 2 내지 40 아미노산인 폴리펩티드이다. 예를 들어, MM은 길이가 최대 약 40 아미노산인 폴리펩티드이다.
- [0135] 일부 실시양태에서, MM 폴리펩티드 서열은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 상이하다. 일부 실시양태에서, MM 폴리펩티드 서열은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서, MM 폴리펩티드 서열은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 또는 10% 이하 동일하다.
- [0136] 일부 실시양태에서, AB에 MM의 커플링은 MM에 커플링시 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 2배 크도록 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0137] 일부 실시양태에서, AB와 MM의 커플링은 MM에 커플링시 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM과 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 3배 크도록 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0138] 일부 실시양태에서, AB와 MM의 커플링은 MM에 커플링시 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM과 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 5배 크도록 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0139] 일부 실시양태에서, AB와 MM의 커플링은 MM에 커플링시 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM과 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 10배 크도록 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0140] 일부 실시양태에서, AB와 MM의 커플링은 MM과 커플링시 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM과 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 20배 크도록 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0141] 일부 실시양태에서, AB와 MM의 커플링은 MM과 커플링시 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM과 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 40배 크도록 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0142] 일부 실시양태에서, AB와 MM의 커플링은 MM과 커플링시 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM과 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 100배 크도록 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0143] 일부 실시양태에서, AB와 MM의 커플링은 MM과 커플링시 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM과 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 1000배 크도록 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0144] 일부 실시양태에서, AB와 MM의 커플링은 MM과 커플링시 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM과 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 10,000배 크도록 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0145] 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제는 조직 내에서 표적과 공동국재하고, MMP는 활성화가능한 항체가 MMP에 노출시 활성화가능한 항체의 CM을 절단한다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 표적 존재하에서, MM은 표적 이동 어세이 예를 들어, PCT 공개 특허 출원 WO 2009/025846 및 WO 2010/081173에 기술된 바와 같은 어세이를 사용해 시험관내에서 분석시 CM이 절단된 경우와 비교하여 CM이 미절단된 경우 표적에 결합하는 AB의능력을 적어도 90%만큼 감소시킨다.
- [0147] 일부 실시양태에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수 보다 적어도 2배 높은 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 한편, 절단 상태(즉, 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우)에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에서 위치된다.
- [0148] 일부 실시양태에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 5배 높은 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 한편, 절단 상태(즉, 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우)에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에서 위치된다.
- [0149] 일부 실시양태에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 10배 높은 평형 해리 상수로 일어나도록 감소되는 한편, 절단 상태(즉, 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우)에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에서 위치한다.
- [0150] 일부 실시양태에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 20배 높은 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 한편, 절단 상태(즉, 활성화가능한

항체가 절단 상태인 경우)에서, AB는 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에서 위치한다.

- [0151] 일부 실시양태에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 40배 높은 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 한편, 절단 상태(즉, 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우)에서, AB는 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에서 위치한다.
- [0152] 일부 실시양태에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 50배 높은 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 한편, 절단 상태(즉, 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우)에서, AB는 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에서 위치한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 100배 높은 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 한편, 절단 상태(즉, 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우)에서, AB는 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에서 위치한다.
- [0154] 일부 실시양태에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 200배 높은 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 한편, 절단 상태(즉, 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우)에서, AB는 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에서 위치한다.
- [0155] 일부 실시양태에서, CM은 길이가 최대 15 아미노산인 폴리펩티드이다.
- [0156] 일부 실시양태에서, CM은 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질이다. MMP의 예에는 MMP1; MMP2; MMP3; MMP7; MMP8; MMP9; MMP10; MMP11; MMP12; MMP13; MMP14; MMP15; MMP16; MMP17; MMP19; MMP20; MMP23; MMP24; MMP26; 및 MMP27이 포함된다. 일부 실시양태에서, CM은 MMP9, MMP14, MMP1, MMP3, MMP13, MMP17, MMP11, 및 MMP19에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 MMP9에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 2 이상의 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 MMP9 및 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM은 동일한 MMP에 대한 2 이상의 기질을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 2 이상의 MMP9 기질을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 2 이상의 MMP14 기질을 포함한다.
- [0157] 일부 실시양태에서, CM은 MMP에 대한 기질이고, 서열 ISSGLSS(서열번호 14); QNQLRMA(서열번호 15); AQNLLGMV(서열번호 16); STFFPGMF(서열번호 17); PVGYTSSL(서열번호 18); DWLYWPGI(서열번호 19); MIAPVAYR(서열번호 20); RPSPMWAY(서열번호 21); WATPRPMR(서열번호 22); FRLLDWQW(서열번호 23); LKAAPRWA(서열번호 24); GPSHLVLT(서열번호 25); LPGGLSPW(서열번호 26); MGLFSEAG(서열번호 27); SPLPLRVP(서열번호 28); RMHLRSLG(서열번호 29); LAAPLGLL(서열번호 30); AVGLLAPP(서열번호 31); LLAPSHRA(서열번호 32), PAGLWLDP(서열번호 33); 및/또는 ISSGLSS(서열번호 159)을 포함한다.
- [0158] 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 ISSGLSS(서열번호 14)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 QNQLRMA(서열번호 15)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 AQNLLGMV(서열번호 16)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 STFFPGMF(서열번호 17)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 PVGYTSSL(서열번호 18)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 DWLYWPGI(서열번호 19)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 MIAPVAYR(서열번호 20)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 RPSPMWAY(서열번호 21)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 WATPRPMR(서열번호 22)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 FRLLDWQW(서열번호 23)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LKAAPRWA(서열번호 24)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 GPSHLVLT(서열번호 25)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LPGGLSPW(서열번호 26)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 MGLFSEAG(서열번호 27)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 SPLPLRVP(서열번호 28)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 RMHLRSLG(서열번호 29)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LAAPLGLL(서열번호 30)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 AVGLLAPP(서열번호 31)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 LLAPSHRA(서열번호 32)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 PAGLWLDP(서열번호 33)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 아미노산 서열 ISSGLSS(서열번호 159)을 포함한다.
- [0159] 일부 실시양태에서, CM은 적어도 2 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 프로테아제는 MMP이고 적어도 하나의 프로테아제는 표 7에 열거된 것들로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 제1 CM 및 제2 CM을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 CM 및 제2 CM은 각각 15 아미노산 길이를 넘지않는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체에서 제1

CM 및 제2 CM은 미절단 상태로 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-CM1-CM2-AB, AB-CM2-CM1-MM, MM-CM2-CM1-AB, 또는 AB-CM1-CM2-MM. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드, 및 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이에 연결 펩티드 및 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드 및 CM2와 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이에 연결 펩티드, CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드, 및 CM2와 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다.

[0161] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질을 포함하는 제1 CM 및 기질 서열을 포함하는 제2 CM을 포함한다. 제2 CM(CM2)에 대한 예시적인 기질은 제한없이, 표 7에 열거된 다음의 효소 또는 프로테아제 중 1 이상에 의해 절단될 수 있는 기질을 포함한다.

[0162] 일부 실시양태에서, CM2은 특이적 프로테아제와의 사용을 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, CM2은 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP), 호중구 엘라스타아제, u-형 플라스미노겐 활성인자(uPA, 우로키나아제라고도 함), 레구마인, 마트립타아제(MT-SP1), 트롬빈, 시스테인 프로테아제 예컨대 카텡신, ADAM17, BMP-1, HtrA1, 및 TMPRSS 예컨대 TMPRSS3 또는 TMPRSS4로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질이다.

[0163] 일부 실시양태에서, CM2은 호중구 엘라스타아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 uPA에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 레구마인에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 마트립타아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 트롬빈에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 시스테인 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 카텡신에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 ADAM17에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 BMP-1에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 HtrA1에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 TMPRSS에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 TMPRSS3에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2은 TMPRSS4에 대한 기질이다.

[0164] 예를 들어, 적합한 CM2는 적어도 하나의 프로테아제에 의해 절단되고 서열 TGRGPSWV(서열번호 34); SARGPSRW(서열번호 35); TARGPSFK(서열번호 36); LSGRSDNH(서열번호 37); GGWHTGRN(서열번호 38); HTGRSGAL(서열번호 39); PLTGRSGG(서열번호 40); AARGPAIH(서열번호 41); RGPANPM(서열번호 42); SSRGPAYL(서열번호 43); RGPATPIM(서열번호 44); RGPA(서열번호 45); GGQPSGMWGW(서열번호 46); FPRPLGITGL(서열번호 47); VHMLGFLGP(서열번호 48); SPLTGRSG(서열번호 49); SAGFSLPA(서열번호 126); LAPLGLQRR(서열번호 50); SGGPLGVR(서열번호 51); PLGL(서열번호 52); GPRSFGL(서열번호 315) 및/또는 GPRSFG(서열번호 316)를 포함한다.

[0165] 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 TGRGPSWV(서열번호 34)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SARGPSRW(서열번호 35)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 TARGPSFK(서열번호 36)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 37)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 GGWHTGRN(서열번호 38)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 HTGRSGAL(서열번호 39)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 PLTGRSGG(서열번호 40)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 AARGPAIH(서열번호 41)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 RGPANPM(서열번호 42)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SSRGPAYL(서열번호 43)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 RGPATPIM(서열번호 44)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 RGPA(서열번호 45)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 GGQPSGMWGW(서열번호 46)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 FPRPLGITGL(서열번호 47)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 VHMLGFLGP(서열번호 48)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SPLTGRSG(서열번호 49)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LAPLGLQRR(서열번호 50)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SGGPLGVR(서열번호 51)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 PLGL(서열번호 52)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 GPRSFGL(서열번호 315)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 GPRSFG(서열번호 316)을 포함한다.

[0166] 일부 실시양태에서, CM2는 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 표 7에 열거된 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 MMP9에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는

MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 제1 MMP에 대한 기질이고, CM2는 제2 MMP에 대한 기질이고, 여기서 제1 MMP 및 제2 MMP는 상이한 MMP이다. 일부 실시양태에서, CM1은 MMP에 대한 제1 기질 서열이고, CM2는 동일한 MMP에 대한 제2 기질이며, 여기서 CM1 및 CM2는 상이한 기질 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, CM2는 2 이상의 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 적어도 MMP9 또는 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 2 이상의 MMP에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM2는 적어도 MMP9 및 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1 및 CM2는 둘 모두가 MMP9에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1 및 CM2는 둘 모두가 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 MMP9에 대한 기질이고 CM2는 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 MMP14에 대한 기질이고 CM2는 MMP9에 대한 기질이다.

[0167] 일부 실시양태에서, CM1 및/또는 CM2 중 적어도 하나는 MMP에 대한 기질이고, 서열 ISSGLSS(서열번호 14); QNQLRMA(서열번호 15); AQNLLGMV(서열번호 16); STFFPGMF(서열번호 17); PVGYTSSL(서열번호 18); DWLYWPGI(서열번호 19); MIAPVAYR(서열번호 20); RPSPMWAY(서열번호 21); WATPRPMR(서열번호 22); FRLLDWQW(서열번호 23); LKAAPRWA(서열번호 24); GPSHLVLT(서열번호 25); LPGGLSPW(서열번호 26); MGLFSEAG(서열번호 27); SPLPLRVP(서열번호 28); RMHLRSLG(서열번호 29); LAAPLGLL(서열번호 30); AVGLLAPP(서열번호 31); LLAPSHRA(서열번호 32), PAGLWLDP(서열번호 33); 및/또는 ISSGLSS(서열번호 159)를 포함한다.

[0168] 일부 실시양태에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 동일한 매트릭스 메탈로프로테아제이고, 제1 CM 및 제2 CM은 효소에 대한 상이한 기질이다. 일부 실시양태에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 상이한 프로테아제이고, 여기서 적어도 하나의 프로테아제는 MMP이다. 일부 실시양태에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 표적 조직에 공동국재한다. 일부 실시양태에서, 제1 CM 및 제2 CM은 표적 조직에서 적어도 하나의 절단제에 의해 절단된다.

[0169] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 활성화 또는 절단 상태에서, 활성화된 항체가 MMP가 CM을 절단한 후 LP2 및/또는 CM 서열의 적어도 일부분을 포함하도록 MMP에 노출되어 그에 의해 절단된다.

[0170] 일부 실시양태에서, CM은 프로테아제 절단 부위의 비프라이밍 측면을 포함하며, 즉, CM은 적어도 P1 및 P2 아미노산을 포함하고, 일부 실시양태에서, P1, P2 및 P3 아미노산을 포함하며, 일부 실시양태에서, P1, P2, P3, 및 P4 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 프로테아제 절단 부위의 비프라이밍 측면 및 프라이밍 측면을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 프로테아제 절단 부위의 비프라이밍 측면은 포함하지만 프라이밍 측면의 적어도 일부 부분은 결여된다. 일부 실시양태에서, CM은 프로테아제 절단 부위의 비프라이밍 측면은 포함하지만 프라이밍 측면은 결여된다. 이러한 CM은 본원에 개시된 바와 같은 항체 또는 다른 분자, 예컨대 제한없이 검출 모이어티에 링커를 통해서 또는 직접 연결될 수 있다.

[0171] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 세톡시말 또는 파니투무말이거나 또는 이로부터 유도된 AB; 서열번호 160, 167-200, 및 497로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 서열번호 14-33, 및 159로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 세톡시말 또는 파니투무말이거나 또는 그로부터 유도된 AB; 서열번호 160, 167-200, 및 497로 이루어진 군에서 선택된 아미노산을 포함하는 MM; 및 표 8A-8M에 제시된 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 활성화가능한 항체는 또한 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 미절단 상태의 활성화가능한 항체는 하기와 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2는 각각 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요는 없다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 (GS)_n, (GGS)_n, (GSGG)_n(서열번호 1) 및 (GGG)_n(서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GSGG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGSG(서열번호 5), GSGGG(서열번호 6), GGGSG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGGGSG(서열번호 9), GSSGGSGGGG(서열번호 10), GSSGGSGGGGS(서열번호 11), GSSGGSGGGGGGS(서열번호 155), GSSGGSGGGG(서열번호 156), 또는 GSSGGSGGGGS(서열번호 157)를 포함한다. 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGG(서열번호 158), GSSGT(서열번호 12) 또는 GSSG(서열번호 13)을 포함한다.

[0172] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 504의 VH CDR1 서열, 서열번호 505의 VH CDR2 서열, 서열번호 506의 VH CDR3 서열, 서열번호 507의 VL CDR1 서열, 서열번호 508의 VL CDR2 서열, 및 서열

번호 509의 VL CDR2 서열을 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 160, 167-200, 및 497로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 서열번호 14-33, 및 159로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 504의 VH CDR1 서열, 서열번호 505의 VH CDR2 서열, 서열번호 506의 VH CDR3 서열, 서열번호 507의 VL CDR1 서열, 서열번호 508의 VL CDR2 서열, 및 서열번호 509의 VL CDR2 서열을 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 160, 167-200, 및 497로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 표 8A-8M에서 제시된 서열로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 활성화가능한 항체는 또한 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 미절단 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2는 각각이 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요는 없다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 (GS)_n, (GGS)_n, (GSGGS)_n(서열번호 1) 및 (GGGS)_n(서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GSGG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGGGG(서열번호 5), GSGGGG(서열번호 6), GSGGGG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGSGGGG(서열번호 9), GSSGGSGSGGGG(서열번호 10), GSSGGSGSGGGG(서열번호 11), GSSGGSGSGGGG(서열번호 155), GSSGGSGSGGGG(서열번호 156), 또는 GSSGGSGSGGGG(서열번호 157)을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGGG(서열번호 158), GSSGT(서열번호 12) 또는 GSSG(서열번호 13)을 포함한다.

[0173] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 56, 57 또는 58의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 59의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 160, 167-200, 및 497로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 서열번호 14-33, 및 159로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 56, 57 또는 58의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 59의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 160, 167-200, 및 497로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 표 8A-8M에 제시된 서열로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 활성화가능한 항체는 또한 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 미절단 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2는 각각이 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요는 없다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 (GS)_n, (GGS)_n, (GSGGS)_n(서열번호 1) 및 (GGGS)_n(서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GSGG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGGGG(서열번호 5), GSGGGG(서열번호 6), GSGGGG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGSGGGG(서열번호 9), GSSGGSGSGGGG(서열번호 10), GSSGGSGSGGGG(서열번호 11), GSSGGSGSGGGG(서열번호 155), GSSGGSGSGGGG(서열번호 156), 또는 GSSGGSGSGGGG(서열번호 157)을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGGG(서열번호 158), GSSGT(서열번호 12) 또는 GSSG(서열번호 13)을 포함한다.

[0174] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 서열번호 56의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 59의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 160의 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 서열번호 14-33, 및 159로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 56의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 59의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 160의 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 표 8A-8M에 제시된 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 활성화가능한 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 미절단 상태인 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2는 각각이 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 2개 연결 펩티드는 서로 동일할 필요가 없다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 (GS)_n, (GGS)_n, (GSGGS)_n(서열번호 1) 및 (GGGS)_n(서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진

군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GGSG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGSG(서열번호 5), GSGGG(서열번호 6), GGGSG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGSGGGSG(서열번호 9), GSSGGSGSGGG(서열번호 10), GSSGGSGSGGG(서열번호 11), GSSGGSGSGGGSGGG(서열번호 155), GSSGGSGSGGG(서열번호 156), 또는 GSSGGSGSGGG(서열번호 157)을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGGG(서열번호 158), GSSGT(서열번호 12) 또는 GSSG(서열번호 13)을 포함한다.

[0175] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 504의 VH CDR1 서열, 서열번호 505의 VH CDR2 서열, 서열번호 506의 VH CDR3 서열, 서열번호 507VL CDR1 서열, 서열번호 508의 VL CDR2 서열, 및 서열번호 509의 VL CDR2 서열을 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 160의 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 서열번호 14-33, 및 159로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 VH CDR1 서열, 서열번호 505의 VH CDR2 서열, 서열번호 506의 VH CDR3 서열, 서열번호 507의 VL CDR1 서열, 서열번호 508의 VL CDR2 서열, 및 서열번호 509의 VL CDR2 서열을 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 160의 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 표 8A-8M에 제시된 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 활성화가능한 항체는 또한 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 미절단 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2는 각각이 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요가 없다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GSGGS)_n$ (서열번호 1) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GGSG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGSG(서열번호 5), GSGGG(서열번호 6), GGGSG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGSGGGSG(서열번호 9), GSSGGSGSGGG(서열번호 10), GSSGGSGSGGG(서열번호 11), GSSGGSGSGGGSGGG(서열번호 155), GSSGGSGSGGG(서열번호 156), 또는 GSSGGSGSGGG(서열번호 157)을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGGG(서열번호 158), GSSGT(서열번호 12) 또는 GSSG(서열번호 13)을 포함한다.

[0176] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 61, 63, 65, 68, 70, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 또는 114의 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 60, 62, 64, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 또는 113의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 201-263, 및 496으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 서열번호 14-33, 및 159로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-Jagged 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 61, 63, 65, 68, 70, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 또는 114의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 60, 62, 64, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 또는 113의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 201-263, 및 496으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 표 8A-8M에 제시된 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-Jagged 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-Jagged 활성화가능한 항체는 또한 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 미절단 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2는 각각이 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요가 없다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GSGGS)_n$ (서열번호 1) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GGSG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGSG(서열번호 5), GSGGG(서열번호 6), GGGSG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGSGGGSG(서열번호 9), GSSGGSGSGGG(서열번호 10), GSSGGSGSGGG(서열번호 11), GSSGGSGSGGGSGGG(서열번호 155), GSSGGSGSGGG(서열번호 156), 또는 GSSGGSGSGGG(서열번호 157)을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGGG(서열번호 158), GSSGT(서열번호 12) 또는 GSSG(서

열번호 13)을 포함한다.

[0177]

일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 112의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 111의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 217의 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 서열번호 14-33, 및 159로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-Jagged 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 112의 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 111의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 217의 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 표 8A-8M에 제시된 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-Jagged 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-Jagged 활성화가능한 항체는 또한 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 미절단 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2는 각각이 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요가 없다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GSGGS)_n$ (서열번호 1) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GSGG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGGGG(서열번호 5), GSGGGG(서열번호 6), GGGSG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGSGSGG(서열번호 9), GSSGGSGSGGG(서열번호 10), GSSGGSGSGSGS(서열번호 11), GSSGGSGSGSGSGGS(서열번호 155), GSSGGSGSGG(서열번호 156), 또는 GSSGGSGSGGS(서열번호 157)을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGG(서열번호 158), GSSGT(서열번호 12) 또는 GSSG(서열번호 13)을 포함한다.

[0178]

일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 498의 VH CDR1 서열, 서열번호 499의 VH CDR2 서열, 서열번호 500의 VH CDR3 서열, 서열번호 501의 VL CDR1 서열, 서열번호 502의 VL CDR2 서열, 및 서열번호 503의 VL CDR2 서열을 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 217로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 서열번호 14-33, 및 159로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-Jagged 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 서열번호 498의 VH CDR1 서열, 서열번호 499의 VH CDR2 서열, 서열번호 500의 VH CDR3 서열, 서열번호 501의 VL CDR1 서열, 서열번호 502의 VL CDR2 서열, 및 서열번호 503의 VL CDR2 서열을 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 AB; 서열번호 217로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 MM; 및 표 8A-8M에 제시된 서열들로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM을 포함하는 항-Jagged 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-Jagged 활성화가능한 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함한다, 미절단된 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2는 각각이 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요가 없다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GSGGS)_n$ (서열번호 1) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GSGG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGGG(서열번호 5), GSGGGG(서열번호 6), GGGSG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGSGSGG(서열번호 9), GSSGGSGSGGG(서열번호 10), GSSGGSGSGSGS(서열번호 11), GSSGGSGSGSGSGGS(서열번호 155), GSSGGSGSGG(서열번호 156), 또는 GSSGGSGSGGS(서열번호 157)을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGG(서열번호 158), GSSGT(서열번호 12) 또는 GSSG(서열번호 13)을 포함한다.

[0179]

일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 또한 AB에 접합된 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 작용제는 치료제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 항신생물제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 독소 또는 이의 단편이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이크로튜블 억제제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 핵산 손상제, 예컨대, DNA 알킬화제 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 적어도 하나의 MMP-절단가능한 기질 서열을 포함하는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 표 3에 열거된 군에서 선택된 작용제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)

이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이탄 시노이드 또는 마이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 두오카르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 피롤로벤조디아제핀이다.

- [0180] 일부 실시양태에서, 작용제는 항염증제이다.
- [0181] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 또한 검출가능한 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.
- [0182] 일부 실시양태에서, 접합된 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 이미지화제, 조영제, 효소, 형광발광성 표지, 염색단, 염료, 1 이상의 금속 이온, 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이미지화제는 방사성동위원소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방사성동위원소는 인듐 또는 테크네튬을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 철 산화물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 효소는 홀스래디쉬 퍼옥시다아제, 알칼리 포스파타아제, 또는 β -갈락토시다아제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형광발광성 표지는 옐로우 형광발광 단백질(YFP), 시안 형광발광 단백질(CFP), 그린 형광발광 단백질(GFP), 개질된 레드 형광발광 단백질(mRFP), 레드 형광발광 단백질 t이랑체2(RFP t이랑체2), HCRED, 또는 유로퓸 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 발광성 표지는 N-메틸아크리딘 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표지는 Alexa Fluor[®] 표지, 예컨대 Alex Fluor[®] 680 또는 Alexa Fluor[®] 750을 포함한다. 일부 실시양태에서, 리간드-기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 1 이상의 헵텐을 포함한다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 또한 신호 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 스페이서를 통해 활성화가능한 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 신호 펩티드의 부처시에 활성화가능한 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 활성화가능한 항체의 MM에 직접적으로 연결된다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 스페이서-MM-CM-AB의 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열로 활성화가능한 항체의 MM에 직접 연결된다. 활성화가능한 항체의 MM의 N-말단에 직접 연결되는 스페이서의 예에는 QGQSGQ(서열번호 53)가 있다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 적어도 아미노산 서열 QGQSGQ(서열번호 53)을 포함한다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 AB는 천연적으로 1 이상의 디설피드 결합을 함유한다. 일부 실시양태에서, AB는 1 이상의 디설피드 결합을 포함하도록 조작될 수 있다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체보다 길며; 예를 들어, 활성화가능한 항체의 pK는 상응하는 항체보다 길다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체와 유사하다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 15일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 12일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 11일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 10일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 9일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 8일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 7일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 6일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 5일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 4일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 3일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 2일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 24시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 20시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 18시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 16시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 14시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 12시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 10시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 8시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 6시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 4시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 3시간이다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 단일특이적이다. 일부 실시양태에

서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 다중특이적, 예를 들어, 비제한인 예로, 이특이적 또는 삼중기능성이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 프로-이특이적 T-세포 인게이저(pro-BITE) 분자의 일부로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 프로-키메라 항원 수용체(pro-CAR) 개질 T 세포 또는 다른 조작된 수용체의 일부로서 제제화된다.

[0187] 본원은 또한 소정 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체를 포함하는 조성물 및 방법을 제공하고, 여기서 AB는 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시키는 마스킹 모이어티(MM)에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 하나의 MMP에 대한 기질인 절단성 모이어티(CM)를 더 포함한다. 본원에서 제공하는 조성물 및 방법은 활성화가능한 항체의 활성화(예를 들어, 마스킹, 활성화 또는 결합 활성화)을 손상시키지 않고 AB의 1 이상의 시스템인 잔기에 1 이상의 작용제의 부착을 가능하게 한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공하는 조성물 및 방법은 MM 내 1 이상의 디설피드 결합을 감소시키거나 또는 아니면 파괴하지 않고 AB의 1 이상의 시스템인 잔기에 1 이상의 작용제의 부착을 가능하게 한다. 본원에서 제공하는 조성물 및 방법은 1 이상의 작용제, 예를 들어 임의의 다양한 치료제, 진단제 및/또는 치료제에 접합된 활성화가능한 항체를 생성하고, 예를 들어, 일부 실시양태에서는 활성화가능한 항체의 MM에 접합된 임의의 작용제(들)가 없다. 본원에 제공된 조성물 및 방법은 MM이 미절단된 상태의 활성화가능한 항체의 AB를 효율적이고 효과적으로 마스킹하는 능력을 보유한 접합된 활성화가능한 항체를 생성한다. 본원에 제공되는 조성물 및 방법은 활성화가능한 항체가 CM을 절단할 수 있는 MMP의 존재하에서, 여전히 활성화, 즉 절단된 접합된 활성화가능한 항체를 생성시킨다.

[0188] 활성화가능한 항체는 작용제에 대한 적어도 하나의 접합 지점을 갖지만, 본원에서 제공하는 방법 및 조성물에서 모든 가능한 접합 지점 미만이 작용제의 접합에 이용가능하다. 일부 실시양태에서, 1 이상의 접합 지점은 디설피드 결합에 관여하는 황 원자이다. 일부 실시양태에서, 1 이상의 접합 지점은 사슬간 디설피드 결합에 관여하는 황 원자이다. 일부 실시양태에서, 1 이상의 접합 지점은 사슬간 설피드 결합에 관여하는 황 원자이지만, 사슬내 디설피드 결합에 관여하는 황 원자는 아니다. 일부 실시양태에서, 1 이상의 접합 지점은 시스템인 또는 황 원자를 함유하는 다른 아미노산 잔기의 황 원자이다. 이러한 잔기는 항체 구조에 천연적으로 발생하거나 또는 직접 지정 돌연변이유발법, 화학적 전환, 또는 비천연 아미노산의 오픈입에 의해 항체에 도입될 수 있다.

[0189] 또한 본원은 AB에 1 이상의 사슬간 디설피드 결합 및 MM에 1 이상의 사슬내 디설피드 결합을 갖는 활성화가능한 항체, 및 자유 티올과 반응성인 약물의 접합체를 제조하는 방법을 제공한다. 이 방법은 대체로 활성화가능한 항체의 사슬간 디설피드 결합을 환원제, 예컨대 TCEP로 부분 환원시키는 단계; 및 자유 티올과 반응성인 약물을 부분 환원된 활성화가능한 항체에 접합시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 부분 환원은 활성화가능한 항체가 환원제와 접촉하고 전체 미만의 디설피드 결합, 예를 들어 모든 가능한 접합 부위 미만이 환원된 포화를 의미한다. 일부 실시양태에서, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 미만 또는 5% 미만의 모든 가능한 접합 부위가 환원된다.

[0190] 일부 실시양태에서, 작용제의 배치에 선택성이 생기게 작용제, 예를 들어 약물을 환원시키고 활성화가능한 항체에 접합시키는 방법이 제공된다. 이 방법은 대체로 마스킹 모이어티의 임의의 접합 부위 또는 활성화가능한 항체의 다른 비-AB 부분이 환원되지 않도록 활성화가능한 항체를 환원제로 부분 환원시키는 단계, 및 Ab의 사슬간 티올에 작용제를 접합시키는 단계를 포함한다. 접합 부위(들)는 바람직한 부위에서 접합이 일어날 수 있게 작용제의 바람직한 배치가 가능하도록 선택된다. 환원제는 예를 들어, TCEP이다. 환원 반응 조건, 예컨대 환원제 대 활성화가능한 항체의 비율, 항온반응 길이, 항온반응 동안 온도, 환원 반응 용액의 pH 등은 MM이 미절단 상태의 활성화가능한 항체의 AB를 효율적이고 효과적으로 마스킹하는 능력을 보유한 접합된 활성화가능한 항체가 생성되는 조건을 식별하여 결정된다. 환원제 대 활성화가능한 항체의 비율은 활성화가능한 항체에 따라 다양할 수 있다. 일부 실시양태에서, 환원제 대 활성화가능한 항체의 비율은 약 20:1 내지 1:1, 약 10:1 내지 1:1, 약 9:1 내지 1:1, 약 8:1 내지 1:1, 약 7:1 내지 1:1, 약 6:1 내지 1:1, 약 5:1 내지 1:1, 약 4:1 내지 1:1, 약 3:1 내지 1:1, 약 2:1 내지 1:1, 약 20:1 내지 1:1.5, 약 10:1 내지 1:1.5, 약 9:1 내지 1:1.5, 약 8:1 내지 1:1.5, 약 7:1 내지 1:1.5, 약 6:1 내지 1:1.5, 약 5:1 내지 1:1.5, 약 4:1 내지 1:1.5, 약 3:1 내지 1:1.5, 약 2:1 내지 1:1.5, 약 1.5:1 내지 1:1.5, 또는 약 1:1 내지 1:1.5의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 5:1 내지 1:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 4:1 내지 1:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 4:1 내지 1.5:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 8:1 내지 약 1:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 2.5:1 내지 1:1의 범위이다.

- [0191] 일부 실시양태에서, AB 상에 작용제(들)를 선택적으로 위치시키도록 사슬간 티올을 생성시키기 위해, 활성화가 가능한 항체의 AB의 사슬간 디설피드 결합을 환원시키고 작용제, 예를 들어 티올-함유 작용제 예컨대 약물을 접합시키는 방법을 제공한다. 이 방법은 대체로 활성화가능한 항체의 모든 가능한 사슬간 티올을 생성시키지 않고 적어도 2 사슬간 티올을 생성시키도록 AB를 환원제로 부분적으로 환원시키는 단계; 및 부분 환원된 AB의 사슬간 티올에 작용제를 접합시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 활성화가능한 항체의 AB는 환원제:활성화가능한 항체의 바람직한 비율에서 약 37°C에 약 1시간 동안 부분적으로 환원된다. 일부 실시양태에서, 환원제 대 활성화가능한 항체의 비율은 약 20:1 내지 1:1, 약 10:1 내지 1:1, 약 9:1 내지 1:1, 약 8:1 내지 1:1, 약 7:1 내지 1:1, 약 6:1 내지 1:1, 약 5:1 내지 1:1, 약 4:1 내지 1:1, 약 3:1 내지 1:1, 약 2:1 내지 1:1, 약 20:1 내지 1:1.5, 약 10:1 내지 1:1.5, 약 9:1 내지 1:1.5, 약 8:1 내지 1:1.5, 약 7:1 내지 1:1.5, 약 6:1 내지 1:1.5, 약 5:1 내지 1:1.5, 약 4:1 내지 1:1.5, 약 3:1 내지 1:1.5, 약 2:1 내지 1:1.5, 약 1.5:1 내지 1:1.5, 또는 약 1:1 내지 1:1.5의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 5:1 내지 1:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 5:1 내지 1.5:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 4:1 내지 1:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 4:1 내지 1.5:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 8:1 내지 약 1:1의 범위이다. 일부 실시양태에서, 비율은 약 2.5:1 내지 1:1의 범위이다.
- [0192] 티올-함유 시약은 예를 들어, 시스테인 또는 N-아세틸 시스테인이다. 환원제는 예를 들어 TCEP이다. 일부 실시양태에서, 환원된 활성화가능한 항체는 예를 들어 컬럼 크로마토그래피, 투석, 또는 디아필트레이션을 사용해, 접합전에 정제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 환원된 항체는 부분 환원 후 및 접합 전에 정제되지 않는다.
- [0193] 본원은 또한 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 사슬간 디설피드 결합이 활성화가능한 항체의 임의의 사슬내 디설피드 결합을 파괴하지 않고 환원제로 환원되는 부분 환원된 활성화가능한 항체를 제공하고, 여기서 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 결합 단편(AB), 표적에 대한 미절단 상태의 활성화가능한 항체의 AB의 결합을 억제하는 마스킹 모이어티(MM), 및 AB에 커플링된 절단성 모이어티(CM)를 포함하고, 이때 CM은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질로서 기능하는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, MM은 CM을 통해서 AB에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 1 이상의 사슬내 디설피드 결합(들)은 환원제에 의해 파괴되지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 내 MM의 1 이상의 사슬내 디설피드 결합(들)은 환원제에 의해 파괴되지 않는다. 일부 실시양태에서, 미절단 상태의 활성화가능한 항체는 다음의 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM. 일부 실시양태에서, 환원제는 TCEP이다.
- [0194] 본원은 또한 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 사슬간 디설피드 결합이 활성화가능한 항체의 활성 및/또는 효능을 파괴하거나 아니면 손상시키지 않고 환원제에 의해 환원된, 제한없이 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함한, 부분 환원된 활성화가능한 항체를 제공하고, 여기서 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB), 표적에 대한 미절단 상태의 활성화가능한 항체의 AB의 결합을 억제하는 마스킹 모이어티(MM), 및 AB에 커플링된 절단성 모이어티(CM)를 포함하고, CM은 프로테아제에 대한 기질로서 기능하는 폴리펩티드이다. 활성화가능한 항체의 활성 및/또는 효능은 비제한적인 예로서, 마스킹 활성, 활성화가능한 항체의 활성화, 및/또는 활성화된 활성화가능한 항체의 결합 활성이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 1 이상의 사슬내 디설피드 결합(들)은 환원제에 의해 파괴되지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 내 MM의 1 이상의 사슬내 디설피드 결합(들)은 환원제에 의해 파괴되지 않는다. 일부 실시양태에서, 미절단 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단의 구조적 배열을 갖는다: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM. 일부 실시양태에서, 환원제는 TCEP이다.
- [0195] 본원은 또한 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD) 페이로드에 연결된 활성화가능한 항체를 포함하는 접합된 활성화가능한 항체를 제공하고, 여기서 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 결합 단편(AB), 표적에 대한 미절단 상태의 활성화가능한 항체의 AB의 결합을 억제하는 마스킹 모이어티(MM), 및 AB에 커플링하는 절단성 모이어티(CM)를 포함하고, CM은 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이다.
- [0196] 일부 실시양태에서, MMAD-접합된 활성화가능한 항체는 AB에 작용제를 부착시키기 위한 임의의 몇몇 방법을 사용해 접합될 수 있다: (a) AB의 탄수화물 모이어티에 부착, 또는 (b) Ab의 설프히드릴 기에 부착, 또는 (c) AB의 아미노 기에 부착, 또는 (d) AB의 카르복실레이트 기에 부착.
- [0197] 일부 실시양태에서, MMAD 페이로드는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, MMAD 페이로드는 링커를 통해 AB의 시스템에 접합된다. 일부 실시양태에서, MMAD 페이로드는 링커를 통해 AB의 리신에 접합된다. 일부 실시양태에서, MMAD 페이로드는 링커를 통해 AB의 다른 잔기, 예컨대 본원에 개시된 잔기들에 접합된다. 일부

실시양태에서, 링커는 티올 함유 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단성 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 비절단성 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 표 5 및 6에 도시한 링커로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및 MMAD 페이로드는 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린 링커를 통해 연결된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및 MMAD 페이로드는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린 링커를 통해 연결된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및 MMAD 페이로드는 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카르보닐 링커를 통해 연결된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및 MMAD 페이로드는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카르보닐 링커를 통해 연결된다. 일부 실시양태에서, MMAD 페이로드는 본원에 개시된 부분 환원 및 접합 기술을 사용해 AB에 접합된다.

[0198] 일부 실시양태에서, 표적은 표 1에 열거된 표적들의 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 표적은 EGFR이다. 일부 실시양태에서, 표적은 Jagged 단백질, 예를 들어, Jagged 1 및/또는 Jagged 2이다. 일부 실시양태에서, 표적은 인터루킨 6 수용체(IL-6R)이다. 일부 실시양태에서, AB는 표 2에 열거된 항체들의 군에서 선택된 항체이거나 또는 그로부터 유도된다. 일부 실시양태에서, 이의 항원 결합 단편은 Fab 단편, F(ab')₂ 단편, scFv, scAb, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 및 단일 도메인 경쇄 항체로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, AB는 표적과의 결합에 대한 평형 해리 상수가 약 100 nM 또는 그 이하이다. 일부 실시양태에서, MM은, 표적에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 큰 AB와의 결합에 대한 평형 해리 상수를 갖는다. 일부 실시양태에서, MM은 표적과의 결합에 대해 절단 상태의 활성화가능한 항체의 AB를 방해하거나 또는 경쟁하지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 40개 이하의 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, MM 폴리펩티드 서열은 표적과 상이하다. MM 폴리펩티드 서열은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 표적에 대해 25%를 초과하는 아미노산 서열 동일성을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 표적에 대해 10%를 넘는 아미노산 서열 동일성을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, CM은 길이가 최대 15 아미노산인 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제는 조직 내에서 표적과 공동국재하고, MMP 프로테아제는 활성화가능한 항체가 MMP 프로테아제에 노출시 활성화가능한 항체의 CM을 절단한다. 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제는 MMP9 프로테아제이다. 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제는 MMP14 프로테아제이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM과 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 미절단 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM. 일부 실시양태에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요가 없다. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2는 각각 약 1 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 (GS)_n, (GGS)_n, (GSGGS)_n(서열번호 1) 및 (GGGS)_n(서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GGSG(서열번호 3), GSGGG(서열번호 4), GSGSG(서열번호 5), GSGGG(서열번호 6), GGGSG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 제2 CM을 포함하고; 일부 실시양태에서, 제2 CM은 표 7에 열거된 것들로 이루어진 군에서 선택된 효소에 대한 기질이다.

[0199] 본원은 또한 본원에 제시된 MMP-절단성 기질 서열 중 1 이상을 포함하는 폴리펩티드 및 다른 거대 분자를 제공한다. 비제한적인 예로서, 본원에 제시된 MMP-절단성 기질 서열은 프로드러그 조성물 및 이의 사용 방법에서 유용하다. 본원에 제시된 이들 MMP-절단성 기질은 프로브 및 다른 검출 작용제 및 이의 사용 방법에서 유용하다. 예를 들어, 본원에 제시된 MMP-절단성 기질 서열은 검출제를 생성시키기 위해 플루오르 및 다른 소광제, 예컨대 이미징화제 및/또는 다른 진단제와 함께 사용될 수 있다. 당분야의 통상의 숙련가들은 본원에 제시된 MMP-절단성 기질 서열이 1 이상의 MMP, 예컨대 MMP9 및/또는 MMP14에 의해 절단될 수 있는 기질을 사용하는 당분야의 임의의 조성물 및/또는 방법에서 유용함을 이해할 것이다.

[0200] 본원은 또한 본원에 기술된 항체 및/또는 활성화가능한 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 비롯하여, 이들 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 본원은 항체 및/또는 활성화가능한 항체의 발현을 일으키는 조건 하에서 세포를 배양하여 항체 및/또는 활성화가능한 항체를 제조하는 방법을 제공하고, 여기서 세포는 그러한 벡터를 포함한다.

[0201] 본원은 (a) 항체의 발현을 일으키는 조건 하에서 항체를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양하는 단계로서, (i) 여기서 항체는 절단성 모이어티(CM)를 포함하고, (ii) CM은 매트릭스 메탈로프로테아제에 대한 기질로서 기능하는 폴리펩티드인 단계; (b) 항체를 회수하는 단계; 및 (c) 회수된 항체를 1 이상의 부가제에 접합

시키는 단계에 의해 소정 표적에 결합하는 본원의 접합된 항체를 제조하는 방법을 제공한다.

- [0202] 본원은 또한 (a) 활성화가능한 항체의 발현을 일으키는 조건 하에서 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양하는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 마스킹 모이어티(MM), 절단성 모이어티(CM), 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하고, (i) 여기서 CM은 MMP에 대한 기질로서 기능하는 폴리펩티드이고, (ii) CM은 미절단 상태에서, MM이 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단 상태에서 MM이 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하지 않거나, 또는 그와 경쟁하지 않도록 위치되는 것인 단계; 및 (b) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계에 의해 활성화 상태에서 소정 표적에 결합하는 본원의 활성화가능한 항체를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0203] 본원은 이를 필요로하는 피험체에게 본원에 기술된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여하여 표적-관련 질환을 예방하거나, 그 진행을 지연시키거나, 증상을 치료하거나, 완화시키거나 또는 아니면 호전시키는 방법을 제공한다.
- [0204] 본원은 이를 필요로하는 환자에게 본원에 기술된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여하여 피험체에서 염증 및/또는 염증성 질병을 예방하거나, 이의 진행을 지연시키거나, 증상을 치료하거나, 완화하거나, 또는 아니면 호전시키는 방법을 제공한다. 본원은 또한 이를 필요로하는 피험체에게 본원에 기술된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여하여 피험체에서 암을 예방하거나, 이의 진행을 지연시키거나, 증상을 치료하거나, 완화시키거나, 또는 아니면 호전시키는 방법을 제공한다. 본원은 또한 이를 필요로하는 피험체에게 본원에 기술된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여하여 피험체에서 자가면역 질환을 예방하거나, 이의 진행을 지연시키거나, 증상을 치료하거나, 완화시키거나, 또는 아니면 호전시키는 방법을 제공한다.
- [0205] 이들 방법 및 용도의 임의의 실시양태에서 사용되는 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 질환의 임의의 병기에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 이러한 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 초기부터 전이성 기까지, 임의의 병기의 암을 앓는 환자에게 투여될 수 있다. 용어 피험체 및 환자는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 피험체는 포유동물, 예컨대 인간, 인간이외의 영장류, 반려 동물(예를 들어, 고양이, 개, 말), 농장 동물, 작업 동물, 또는 동물원 동물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 피험체는 설치류이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 반려 동물이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 수의사가 관리하는 동물이다.
- [0207] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 이의 치료 제제는 비정상적 표적 발현 및/또는 활성화 연관된 질환 또는 질병을 앓거나 또는 그에 감수성인 피험체에 투여된다. 비정상적 표적 발현 및/또는 활성화 연관된 질환 또는 질병을 앓거나 또는 그에 감수성인 피험체는 당분야에 알려진 임의의 다양한 방법을 사용해 식별된다. 예를 들면, 암 또는 다른 신생물성 병태를 앓는 피험체는 임의의 다양한 임상 및/또는 실험실 검사, 예컨대 건강 상태를 평가하기 위한 신체 검사 및 혈액, 소변 및/또는 대변 분석을 사용해 식별한다. 예를 들면, 염증 및/또는 염증성 질병을 앓는 피험체는 임의의 다양한 임상 및/또는 실험실 검사, 예컨대 건강 상태를 평가하기 위한 신체 검사 및/또는 체액 분석, 예를 들어 혈액, 소변 및/또는 대변 분석을 사용해 식별한다.
- [0208] 비정상적 표적 발현 및/또는 활성화 연관된 질환 또는 질병을 앓는 환자에게 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 투여는 임의의 다양한 실험실 또는 임상적 목적이 달성되면 성공적으로 간주된다. 예를 들면, 비정상적 표적 발현 및/또는 활성화 연관된 질환 또는 질병을 앓는 환자에게 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 투여는 질환 또는 질병과 연관된 1 이상의 증상이 완화되거나, 감소되거나, 억제되거나 또는 더욱, 즉 악화된 상태로 진행되지 않으면 성공적으로 간주한다. 비정상적 표적 발현 및/또는 활성화 연관된 질환 또는 질병을 앓는 환자에게 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 투여는 질환 또는 질병이 차도가 있거나 또는 더욱, 즉 악화된, 상태로 진행하지 않으면 성공적으로 간주한다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 1 이상의 부가제, 예컨대 비제한적인 예로서, 항염증제, 면역억제제, 화학치료제, 예컨대 알킬화제, 항대사산물, 항마이크로튜불제, 토포이소머라아제 억제제, 세포독성 항생제, 및/또는 임의의 다른 핵산 손상제와 조합하여 치료 동안 및/또는

치료 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 부가제는 탁산, 예컨대 파클리탁셀(예를 들면, Abraxane®)이다. 일부 실시양태에서, 부가제는 항대사산물, 예컨대 켈시타빈이다. 일부 실시양태에서, 부가제는 알킬화제, 예컨대 플레티늄-기반 화학요법제, 예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 부가제는 표적화제, 예컨대 키나아제 억제제, 예를 들면, 소라페닙 또는 엘로티닙이다. 일부 실시양태에서, 부가제는 표적화제, 예컨대 다른 항체, 예를 들면, 단일클론 항체(예를 들면, 베마시주맙), 이특이적 항체, 또는 다중특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, 부가제는 프로테오솜 억제제, 예컨대 보르테조밍 또는 카르필조밍이다. 일부 실시양태에서, 부가제는 면역 조정제, 예컨대 레놀리도민드 또는 IL-2이다. 일부 실시양태에서, 부가제는 방사선이다. 일부 실시양태에서, 부가제는 당분야의 숙련자들이 치료 기준으로 간주하는 작용제이다. 일부 실시양태에서, 부가제는 당분야의 숙련자에게 잘알려진 화학치료제이다.

[0210] 일부 실시양태에서, 부가제는 항체, 다른 접합된 항체, 다른 활성화가능한 항체 및/또는 다른 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 부가제(들)는 동시에 투여된다. 예를 들어, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 부가제(들)는 단일 조성물로 체제화되거나 또는 2 이상의 개별 조성물로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 부가제(들)는 순차적으로 투여되거나, 또는 항체 및/또는 접합된 항체 및 부가제는 치료 계획 동안 상이한 시점에 투여된다. 예를 들면, 항체 및/또는 접합된 항체는 부가제의 투여 전에 투여되고, 항체 및/또는 접합된 항체는 부가제의 투여 이후에 투여되거나, 또는 항체 및/또는 접합된 항체 및 부가제는 대안적인 방식으로 투여된다. 본원에 기술된 바와 같이, 항체 및/또는 접합된 항체 및 부가제는 단일 용량으로 또는 다수 용량으로 투여된다.

[0211] 일부 실시양태에서, CM은 AB에 MM의 커플링이 표적에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 능력을 감소시키도록, 마스킹 모이어티(MM)에 커플링된 소정 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 활성화가능한 항체에 연결되거나 또는 아니면 부착된다. 일부 실시양태에서, MM은 CM을 통해 커플링된다. 예시적인 표적은 제한없이, 표 1에 열거된 표적을 포함한다. 예시적인 AB는 제한없이, 표 2에 열거된 표적을 포함한다. 본원에 제공된 활성화가능한 항체는 순환계에서 안정하고, 정상, 예를 들면 건강한 조직이나 치료 및/또는 진단의 표적이 아닌 다른 조직이 아닌 의도하는 요법 및/또는 진단 부위에서 활성화되며, 활성화시에, 상응하는, 미개질 항체와 적어도 유사한 표적과의 결합을 나타낸다.

[0212] 본원은 또한 다양한 진단 및/또는 예방적 조치에서 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 사용하기 위한 방법 및 키트를 제공한다.

[0213] 일부 실시양태에서, 본원은 (i) 피험체 또는 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 마스킹 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 관심 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 미절단된, 비활성화 상태의 활성화가능한 항체는 MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하며; (a) 여기서 MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지않고 AB의 천연 결합 파트너의 개질형이 아니며, (b) 미절단, 비활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단, 활성화 상태에서 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하거나 또는 경쟁하지 않는 것인 단계; 및 (ii) 피험체 또는 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 농도를 측정하는 단계로서, 여기서 피험체 또는 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 농도는 절단제 및 표적이 피험체 또는 샘플에 존재함을 의미하고 피험체 또는 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 농도가 없음은 절단제, 표적 또는 절단제와 표적 둘 모두가 피험체 또는 샘플에 부재함을 의미하는 것인 단계에 의해서 피험체 또는 샘플 중에 절단제 및 관심 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법 및 키트를 제공한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치된다. 일부 실시양태에서, 피험체 또는 샘플 중 활성화가능한 항체의 농도를 측정하는 단계는 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 여기서 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0215] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 이미지화제, 조영제, 효소, 형광발광성 표지, 염색단, 염료, 1 이상의 금속 이온, 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 이미지화제는 방사

성동위원소를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 방사성동위원소는 인듐 또는 테크네튬이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 철 산화물을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 효소는 홀스래디쉬 퍼옥시다아제, 알칼리 포스파타아제, 또는 β -갈락토시다아제를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 형광발광성 표지는 옐로우 형광발광 단백질(YFP), 시안 형광발광 단백질(CFP), 그린 형광발광 단백질(GFP), 개질된 레드 형광발광 단백질(mRFP), 레드 형광발광 단백질 t 이량체2(RFP t 이량체2), HCRED, 또는 유로퓸 유도체를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 발광성 표지는 N-메틸아크리듐 유도체를 포함한다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 표지는 Alexa Fluor[®] 표지, 예컨대 Alex Fluor[®] 680 또는 Alexa Fluor[®] 750을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 리간드-기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 1 이상의 헵텐을 포함한다.

[0216] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 피험체는 포유동물이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 피험체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 인간의 포유동물, 예컨대 인간이외 영장류, 반려 동물(예를 들면, 고양이, 개, 말), 농장 동물, 작업 동물, 또는 동물원 동물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 피험체는 설치류이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 반려 동물이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 수의사가 관리하는 동물이다.

[0217] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 방법은 생체내 방법이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 인시츄 방법이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 생체의 방법이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 시험관내 방법이다.

[0218] 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 방법은 이를 필요로 하는 피험체에게 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 투여하여 치료를 후속하는, 본원의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 아니면 세밀히 구별하는데 사용된다. 예를 들면, 이들 방법에서 시험되는 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM) 중 기질을 절단하는 적어도 하나의 MMP 및 표적 둘 모두에 대해 양성으로 검사된 환자가 이러한 CM을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체로 치료하는데 적합한 후보자로 식별되고, 이 환자는 이후 검사된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여받는다. 유사하게, 이들 방법을 사용해 검사된 활성화가능한 항체의 CM 중 기질을 절단하는 MMP 및 표적 중 하나 또는 둘 모두에 대해 음성으로 검사된 환자는 다른 유형의 요법에 적합하나 후보자로 식별된다. 일부 실시양태에서, 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)가 동정될때까지 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 환자가 양성으로 검사된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 항체의 치료 유효량을 투여받는다.

[0219] 본원에 따른 약학 조성물은 본원의 항체 및 담체를 포함할 수 있다. 이들 약학 조성물은 키트, 예컨대 예를 들어 진단 키트에 포함될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0220] 도 1a 및 1b는 H292 이종이식편 폐암 모델에서 종양 성장을 억제하는, 아미노산 서열 CISPRGCPDGPVVMY(서열번호 160)을 포함하는 마스킹 모이어티, MMP14 기질 520(본원에서 MN520라고도 함) ISSGLSS(서열번호 14)를 포함하는 절단성 모이어티, 및 항-EGFR 항체 C225v5의 중쇄 및 경쇄를 함유하는 활성화가능한 항-EGFR 항체의 능력을 도시한 일련의 그래프들로서, 여기서 전체 활성화가능한 항체 구성체를 Pb-MN520라고 하였다.

도 2a 및 2b는 5 nM MMP9에 의한 본원에서 SMP87이라고하는 기질 풀의 절단을 도시한 일련의 그래프이다.

도 3a 및 3b는 5 nM MMP9에 의한 기질 서열 VAGRSMP(서열번호 484)의 절단을 도시한 일련의 그래프이다.

도 4는 기질 서열 빈도 및 기능의 상관성을 도시한 그래프이다.

도 5a 및 5b는 60 nM MMP14에 의한 기질 풀 SMP39의 절단을 도시한 일련의 그래프이다.

도 6a 및 6b는 30 nM MMP 14에 의한 기질 서열 QNQLRMA(서열번호 15)의 절단을 도시한 일련의 그래프이다.

도 7a 및 7b는 본원에 제공된 실시예에서 사용된 펩티드 디스플레이 플랫폼에 대한 일련의 개략적인 대표도이다. 도 7a는 "디스플레이 플랫폼 CYTX-DP-XXXXXXXX" 또는 "CYTX-DP-XXXXXXXX"(서열번호 512)라고 본원에 언급한 디스플레이 플랫폼의 서열에 대한 개략적인 대표도이다. 도 7b는 "디스플레이 플랫폼 SP-CYTX-DP-XXXXXXXX" 또는 "SP-CYTX-DP-XXXXXXXX"(서열번호 513)라고 본원에서 언급한 디스플레이 플랫폼의 서열에 대한 개략적인 대표도로서, 여기서 SP-CYTX-DP-XXXXXXXX(서열번호 513)는 신호 펩티드를 갖는 CYTX-DP-XXXXXXXX(서

열번호 512) 플랫폼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0221] 본원은 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질인 절단성 모이어티(CM)를 포함하는 아미노산 서열을 제공한다. 이들 CM은 다양한 치료, 진단 및 예방적 조치에서 유용하다.
- [0222] 본원에서 제공하는 실시예는 웹피드 디스플레이 플랫폼으로 전시되는 경우, 이들 CM은 특정한 조건 하에서 MMP 프로테아제에 노출시 수많은 바람직한 절단 특징을 나타내는 것을 입증한다. 예를 들어, 표 9는 (a) 150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 및 0.05%(w/v) Brij-35가 보충된 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 중에 37°C에서 1시간 동안 50 nM 인간 MMP9와 항온반응시 적어도 20% 절단(50 nM MMP9으로 > 20% 절단)을 나타내는 CYTX-DP 디스플레이 플랫폼에서 시험된 MMP9-선별된 기질의 백분율; (b) 10 mM CaCl₂, 및 0.5 mM MgCl₂이 보충된, 50 mM HEPES, pH 6.8 중에 37°C에서 1시간 동안 50 nM 인간 MMP14와 항온반응시 적어도 20% 절단(50 nM MMP14로 > 20% 절단)을 나타내는 CYTX-DP 디스플레이 플랫폼에서 시험한 MMP14-선별된 기질의 백분율; 및 (c) 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 중에 37°C에서 1시간 동안 500 pM 인간 플라스민과 항온반응시 20% 미만의 절단(500 pM 플라스민으로 < 20% 절단)을 나타내는 CYTX-DP 디스플레이 플랫폼에서 시험된 MMP9-선별 또는 MMP-14-선별된 기질의 백분율을 나타낸다.
- [0223] 일부 실시양태에서, CYTX-DP 플랫폼에 제시된 경우 MMP9 기질은 150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 및 0.05%(w/v) Brij-35가 보충된 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 중에 37°C에서 1시간 동안 50 nM 인간 MMP9와 항온반응시 적어도 20% 절단을 나타낸다. 일부 실시양태에서, CYTX-DP 플랫폼에 제시된 경우 MMP9 기질은 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 중에 37°C에서 1시간 동안 500 pM 인간 플라스민과 항온반응시 20% 미만의 절단을 나타낸다. 일부 실시양태에서, CYTX-DP 플랫폼에 제시되는 경우 MMP9 기질은 150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 및 0.05%(w/v) Brij-35가 보충된 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 중에 37°C에서 1시간 동안 50 nM 인간 MMP9와 항온반응시 적어도 20% 절단을 나타내고 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 중에 37°C에서 1시간 동안 500 pM 인간 플라스민과 항온반응시 20% 미만의 절단을 나타낸다.
- [0224] 일부 실시양태에서, MMP14 기질은 10 mM CaCl₂, 및 0.5 mM MgCl₂이 보충된, 50 mM HEPES, pH 6.8 중에 37°C에서 1시간 동안 50 nM 인간 MMP14와 항온반응시 적어도 20% 절단을 나타낸다. 일부 실시양태에서, CYTX-DP 플랫폼에 제시된 경우 MMP14 기질은 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 중에 37°C에서 1시간 동안 500 pM 인간 플라스민과 항온반응시 20% 미만의 절단을 나타낸다. 일부 실시양태에서 MMP14 기질은 10 mM CaCl₂, 및 0.5 mM MgCl₂이 보충된 50 mM HEPES, pH 6.8 중에 37°C에서 1시간 동안 50 nM 인간 MMP14와 항온반응시 적어도 20% 절단을 나타내고, 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 중에 37°C에서 1시간 동안 500 pM 인간 플라스민과 항온반응시 20% 미만의 절단을 나타낸다.
- [0225] 일부 실시양태에서, MMP9에 대한 활성화가능한 항체에서 기질의 관찰된 k_{cat}/K_M 값은 $100 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 보다 크다. 일부 실시양태에서, MMP9에 대한 활성화가능한 항체에서 기질의 관찰된 k_{cat}/K_M 값은 $1,000 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 보다 크다. 일부 실시양태에서, MMP9에 대한 활성화가능한 항체에서 기질의 관찰된 k_{cat}/K_M 값은 $10,000 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 보다 크다.
- [0226] 일부 실시양태에서, MMP14에 대한 활성화가능한 항체의 기질의 관찰된 k_{cat}/K_M 값은 $100 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 보다 크다. 일부 실시양태에서, MMP14에 대한 활성화가능한 항체에서 기질의 관찰된 k_{cat}/K_M 값은 $1,000 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 보다 크다. 일부 실시양태에서, MMP14에 대한 활성화가능한 항체에서 기질의 관찰된 k_{cat}/K_M 값은 $10,000 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 보다 크다.
- [0227] 본원은 또한 이들 MMP-절단성 기질 중 1 이상을 포함하는 항체를 제공한다. 예를 들면, 이들 MMP-절단성 기질은 접합된 항체를 생성하도록 1 이상의 부가체에 항체를 접합시키는 경우에 유용하다. 이들 MMP-절단성은 활성화가능한 항체 구성체에 유용하다.
- [0228] 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을

포함한다. AB의 예시적인 부류의 표적은 반드시 제한적인 것은 아니고, 세포 표면 수용체 및 분비된 결합 단백질(예를 들면, 성장 인자), 가용성 효소, 구조 단백질(예를 들어, 콜라겐, 피브로넥틴)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 세포의 표적, 일반적으로 세포의 단백질 표적에 결합하는 AB를 갖는다. 일부 실시양태에서, 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 세포 흡수를 위해 디자인되고 세포 내부에서 전환가능하다.

[0229] 비제한적인 예로서, AB는 표 1에 열거한 임의의 표적에 대한 결합 파트너이다.

표 1

표 1: 예시적인 표적

1-92-LFA-3	CD52	DL44	HVEM	LIF-R	STEAP1
알파-4 인테그린	CD56	DLK1	히알루로니다아 제	루이스 X	STEAP2
알파-V 인테그린	CD64	DLL4	ICOS	LIGHT	TAG-72
알파 4 베타 1 인테그린	CD70	DPP-4	IFN 알파	LRP4	TAPA1

[0230]

알파 4 베타 7 인테그린	CD71	DSG1	IFN 베타	LRRC26	TGF 베타
AGR2	CD74	EGFR	IFN 감마	MCSP	TIGIT
항-루이스-Y		EGFRviii	IgE	메소테린	TIM-3
아펠린 J 수용체	CD80	엔도텔린 B 수용체 (ETBR)	IgE 수용체 (FceRI)	MRP4	TLR2
APRIL	CD81	ENPP3	IGF	MUC1	TLR4
B7-H4	CD86	EpCAM	IGF1R	뮤신-16 (MUC16, CA-125)	TLR6
BAFF	CD95	EPHA2	IL1B	Na/K ATPase	TLR7
BTLA	CD117	EPHB2	IL1R	호중구 엘라스타아제	TLR8
C5 보체	CD125	ERBB3	IL2	NGF	TLR9
C-242	CD132 (IL-2RG)	RSV 의 F 단백질	IL11	니카스트린	TMEM31
CA9	CD133	FAP	IL12	Notch 수용체	TNF 알파
CA19-9 (루이스 a)	CD137	FGF-2	IL12p40	Notch 1	TNFR
카본산 엔히드라아제 9	CD138	FGF8	IL-12R, IL-12R 베타 1	Notch 2	TNFRS12 A
CD2	CD166	FGFR1	IL13	Notch 3	TRAIL-R1
CD3	CD172A	FGFR2	IL13R	Notch 4	TRAIL-R2
CD6	CD248	FGFR3	IL15	NOV	트랜스페린
CD9	CDH6	FGFR4	IL17	OSM-R	트랜스페린 수용체
CD11a	CEACAM5 (CEA)	플레이트 수용체	IL18	OX-40	TRK-A
CD19	CEACAM6 (NCA-90)	GAL3ST1	IL21	PAR2	TRK-B
CD20	CLAUDIN-3	G-CSF	IL23	PDGF-AA	uPAR
CD22	CLAUDIN-4	G-CSFR	IL23R	PDGF-BB	VAP1
CD24	cMet	GD2	IL27/IL27R (wsx1)	PDGFR 알파	VCAM-1
CD25	콜라겐	GITR	IL29	PDGFR 베타	VEGF
CD27	크립토	GLUT1	IL-31R	PD-1	VEGF-A
CD28	CSFR	GLUT4	IL31/IL31R	PD-L1	VEGF-B
CD30	CSFR-1	GM-CSF	IL2R	PD-L2	VEGF-C
CD33	CTLA-4	GM-CSFR	IL4	포스파티딜- 세린	VEGF-D
CD38	CTGF	GPIIb/IIIa 수용체	IL4R	P1GF	VEGFR1
CD40	CXCL10	Gp130	IL6, IL6R	PSCA	VEGFR2
CD40L	CXCL13	GPIIb/IIIa	인슐린 수용체	PSMA	VEGFR3

[0231]

CD41	CXCR1	GPNMB	Jagged 리간드	RAAG12	VISTA
CD44	CXCR2	GRP78	Jagged 1	RAGE	WISP-1
CD44v6		HER2/neu	Jagged 2	SLC44A4	WISP-2
CD47	CXCR4	HGF	LAG-3	스핀고신 1 포스페이브	WISP-3
CD51	CYR61	hGH			

[0232]

[0233]

비제한적인 예로서, AB는 표 2에 열거된 항체이거나 또는 그로부터 유도된다

표 2

표 2: Ab에 대한 예시적인 공급원

항체 상품명(항체명)	표적
Avastin™ (베바시주맵)	VEGF
Lucentis™ (라니비주맵)	VEGF
Erbix™ (세록시맵)	EGFR
Vectibix™ (파니투무맵)	EGFR
Remicade™ (인플릭시맵)	TNF α
Humira™ (아달리우맵)	TNF α
Tysabri™ (나탈리주맵)	인테그린 $\alpha 4$
Simlect™ (바실릭시맵)	IL2R
Soliris™ (에클리주맵)	보체 C5
Raptiva™ (에팔리주맵)	CD11a
Bexxar™ (토시투모맵)	CD20
Zevalin™ (이브리투모맵 티우세탄)	CD20
Rituxan™ (리톡시맵)	CD20
오크렐리주맵	CD20
Arzerra™ (오파투무맵)	CD20
오비누투주맵	CD20
Zenapax™ (다클리주맵)	CD25
Adcetris™ (브렌톡시맵 베도틴)	CD30
Myelotarg™ (젬투주맵)	CD33
Myelotarg™ (젬투주맵 오조가마이신)	CD33
Campath™ (알렘투주맵)	CD52
ReoPro™ (아비식시맵)	당단백질 수용체 IIb/IIIa
Xolair™ (오말리주맵)	IgE
Herceptin™ (트라스투주맵)	Her2
Kadcyla™ (트라스투주맵 엠탄신)	Her2
Synagis™ (팔리비주맵)	RSV의 F 단백질
(이필리우맵)	CTLA-4
(트레펠리우맵)	CTLA-4
Hu5c8	CD40L
(피투주맵)	Her2-neu
(엘투막소맵)	CD3/Her2-neu
Orencia™ (아바타셉트)	CTLA-4
(타네주맵)	NGF

[0234]

(바시톡시맵)	포스파티딜세린
(갈루투무맵)	EGFR
(마파투무맵)	EGFR
(마투주맵)	EGFR
(니모투주맵)	EGFR
ICR62	EGFR
mAb 528	EGFR
CH806	EGFR
MDX-447	EGFR/CD64
(에드레콜로맵)	EpCAM
RAV12	RAAG12
huJ591	PSMA
Enbrel™ (에타너셉트)	TNF-R
Amevive™ (알레파셉트)	1-92-LFA-3
Anril™, Kineret™ (안킨라)	IL-1Ra
GC1008	TGF배타
	Notch, e.g., Notch 1
	Jagged 1 또는 Jagged 2
(아데카투무맵)	EpCAM
(피기투무맵)	IGF1R
(토실리주맵)	IL-6 수용체
Stelara™ (우스테키누맵)	IL-12/IL-23
Prolia™ (데노수맵)	RANKL

[0235]

[0236]

본원의 예시적인 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 예를 들어, 인터루킨 6 수용체(IL-6R)에 결합하고, 인터루킨-6 수용체(IL-6R)에 결합하는 본원에서 "Av1" 항체라고 하는 항체이거나 또는 그로부터 유도된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. Av1 중쇄 및 Av1 경쇄에 대한 아미노산 서열을 각각 하기 서열번호 54 및 서열번호 55로 나타내었다.

Av1 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLQESGPGLVSRPSQTLSTLCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRLGLEWIGYISYSGITTYN
 PSLKSRVTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARS LARTTAMDYWGQGS LVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
 LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
 LTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 54)

[0237]

Av1 항체 경쇄 아미노산 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGRVITICRASQDISSYLNWYQQKPKGAPKLLIYYTSRLHSGVPSR
 FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDVATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
 EQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTSYLSSTLTLSK
 ADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열번호 55)

[0238]

[0239]

본원의 예시적인 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 예를 들어, 인터루킨 6 수용체(IL-6R)에 결합하고, Av1 항체 및 마스킹 모이어티이거나 또는 그로부터 유도된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. 본원의 예시적인 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 AV1 경쇄의 N-말단에 부착된 아미노산 서열을 포함한다. 이들 N-말단 아미노산 서열은 예를 들면, YGSCSWNVHIFMDC(서열번호 161); QGDFDIPFAHWVPIT(서열번호 162); MGVPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 163); QGQSGQYGCSCSWNVHIFMDC(서열번호 164); QGQSGQDFDIPFAHWVPIT(서열번호 165); 또는 QGQSGQMGVPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 166)을 포함한다. 이러한 아미노산 서열은 AV1 중쇄의 N-말단 또는 AB1 중쇄 또는 경쇄의 C-말단에 부착될 수 있음을 이해할 것이다.

[0240]

본원의 예시적인 활성화가능한 항체는 예를 들어, 상피 성장 인자 수용체(EGFr)에 결합하고, 각각이 EGFR에 결합하는, 본원에서 "c225v5" 항체라고 하는 항체, 본원에서 "c225v4" 항체라고 하는 항체, 및 본원에서 "c225v6" 항체라고 하는 항체로 이루어진 군에서 선택된 항체이거나, 또는 그로부터 유도된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. c225v5 항체, c225v4 항체, 및 c225v6 항체는 본원에서 "c225 경쇄"라고 하는 동일한 경쇄 서열을 공유한다. c225v5 중쇄, c225v4 항체, c225v6 항체, 및 c225 경쇄에 대한 아미노산 서열을 이하에 도시한다.

C225v5 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNT
 PFTSRLSINKDNSKSNQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTVSAAST
 KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV

[0241]

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (서열번호 56)

C225v4 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNT
 PFTSRLSINKDNSKSNQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTVSAAST
 KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (서열번호 57)

C225v6 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNT
 PFTSRLSINKDNSKSNQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTVSAAST
 KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (서열번호 58)

C225 항체 경쇄 아미노산 서열:

QILLTQSPVILSVSPGERVSPFCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
 FSGSGGTDFTLINSVESEDIADYQCQNNWPTTFGAGTKLELKRITVAAPSVFI FPPSD
 EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSK
 ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (서열번호 59)

[0242]

[0243]

본원의 예시적인 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 예를 들어, Jagged 표적, 예를 들면, Jagged-1, Jagged-2 및/또는 Jagged-1 및 Jagged-2 둘 모두에 결합하고, 이하에 도시한 가변 중쇄 및 가변 경쇄이거나, 또는 그로부터 유도된 가변 중쇄 영역 및 가변 경쇄 영역의 조합을 포함하는 항체를 포함한다.

가변 경쇄 아미노 서열 Lc4

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 60)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc4

EVQLLESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 61)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc5

DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 62)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc5

EVQLLESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPYHGQFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 63)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc7

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 64)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFPFGQFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 65)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc8

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 67)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc8

EVQLLESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHIGRTNPFQDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 68)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc13

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 69)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc13

EVQLLESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 70)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc16

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 71)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc16

EVQLLESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPYGQFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 72)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc19

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 73)

[0244]

[0245]

가변 중쇄 아미노 서열 Hc19

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFGQFDYWGQGLVTVSS
(서열번호 74)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc21

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 75)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc21

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLVTVSS
(서열번호 76)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc24

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 77)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc24

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAFDYWGQGLVTVSS
(서열번호 78)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc26

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 79)

[0246]

가변 중쇄 아미노 서열 Hc26

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGT LVTIVSS
(서열번호 80)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc27

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 81)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc27

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKSPFFYGFQFDYWGQGT LVTIVSS
(서열번호 82)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc28

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 83)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc28

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKSPFFYGFQFDYWGQGT LVTIVSS
(서열번호 84)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc30

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 85)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc30

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYAKSAAAFDYWGQGT LVTIVSS
(서열번호 86)

[0247]

가변 경쇄 아미노 서열 Lc31

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 87)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc31

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 88)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc32

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 89)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc32

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGWQTYYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAPFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 90)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc37

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 91)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc37

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPHNGQFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 92)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc39

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 93)

[0248]

가변 중쇄 아미노 서열 Hc39

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAPFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 94)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc40

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 95)

중쇄 아미노 서열 Hc40

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFPFGQFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 96)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc47

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 97)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc47

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTEYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAPFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 98)

가변 4B2 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLDAPPQFGQGTKVEIKR (서열번호 99)

가변 4B2 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 100)

[0249]

가변 4D11 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKR (서열번호 101)

가변 4D11 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 102)

가변 4E7 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSLVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 103)

가변 4E7 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEMGWQTKYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 104)

가변 4E11 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQALDAPLMFGQGTKVEIKR (서열번호 105)

가변 4E11 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEPMGQLTEYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 106)

가변 6B7 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 107)

[0250]

가변 6B7 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 108)

가변 6F8 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 109)

가변 6F8 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAFDYWGQGLVTVSS
 (서열번호 110)

[0251]

[0252]

본원의 예시적인 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 예를 들면 Jagged 표적, 예를 들어 Jagged-1, Jagged-2, 및/또는 Jagged-1과 Jagged-2 둘 모두에 결합하는 항체를 포함하고, 이하에 도시한 중쇄 및 경쇄 서열이거나 또는 그로부터 유도된 중쇄 영역 및 경쇄 영역의 조합을 포함한다.

4D11 경쇄 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGGTDFLTITISSLPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKEIKRTVAAPSVEIFPPSD
 EQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSK
 ADYERKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 111)

4D11 중쇄 서열:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSSIDPEGRQTYA
 DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFFPAVLQSSGLYS
 LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHCTCPCPAPELLGGPSVFL
 FPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 112)

4D11v2 중쇄 서열

EVHLLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSSIDPEGRQTYA
 DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLTVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFFPAVLQSSGLYS
 LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHCTCPCPAPELLGGPSVFL
 FPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 113)

4D11v2 경쇄 서열

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGGTDFLTITISSLPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKEIKRTVAAPSVEIFPPSD
 EQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSK
 ADYERKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 114)

[0253]

[0254]

[0255]

[0256]

[0257]

본원에서 제공하는 활성화가능한 항체 및 활성화가능한 항체 조성물은 표적, 예를 들면 인간 표적에 특이적으로 결합하는 적어도 항체 또는 이의 항체 단편(집합적으로 본원 전반에서 AB라고 함)을 함유하고, 여기서 AB는 마스킹 모이어티(MM)에 의해 개질된다.

일부 실시양태에서, 마스킹 모이어티는 특이적 항체 또는 항체 단편과 사용을 위해 선택된다. 예를 들어, EGFR에 결합하는 항체와 사용하기 위한 적합한 마스킹 모이어티는 CISPRG(서열번호 167)을 포함한다. 비제한적인 예로서, MM은 서열 예컨대 CISPRGC(서열번호 497); CISPRGCG(서열번호 168); CISPRGCPDGPVYMY(서열번호 160); CISPRGCPDGPVYM(서열번호 169), CISPRGCEPPTYVPT(서열번호 170) 및 CISPRGCPGQIWHPP(서열번호 171)을 포함한다. 다른 적합한 마스킹 모이어티는 PCT 공개 특허 출원 WO 2010/081173에 개시된 임의의 EGFR-특이적 마스킹, 예컨대, 비제한적인 예로서, GSHCLIPINMGAPSC(서열번호 172); CISPRGCGSSASQSGQSHCLIPINMGAPSC(서열번호 173); CNHHFYTCGCISPRGCPG(서열번호 174); ADHVFWSYGCISPRGCPG(서열번호 175); CHHVVWGHCGCISPRGCPG(서열번호 176); CPHFTTTSCGCISPRGCPG(서열번호 177); CNHHYHYCGCISPRGCPG(서열번호 178); CPHVSFGSCGCISPRGCPG(서열번호 179); CPYYTLYSGCISPRGCPG(서열번호 180); CNHVFYTCGCISPRGCPG(서열번호 181); CNHFTLTCGCISPRGCPG(서열번호 182); CHHFTLTCGCISPRGCPG(서열번호 183); YNPCATPMCCISPRGCPG(서열번호 184); CNHHFYTCGCISPRGCG(서열번호 185); CNHHYHYCGCISPRGCG(서열번호 186); CNHVFYTCGCISPRGCG(서열번호 187); CHHVVWGHCGCISPRGCG(서열번호 188); CPHFTTTSCGCISPRGCG(서열번호 189); CNHFTLTCGCISPRGCG(서열번호 190); CHHFTLTCGCISPRGCG(서열번호 191); CPYYTLYSGCISPRGCG(서열번호 192); CPHVSFGSCGCISPRGCG(서열번호 193); ADHVFWSYGCISPRGCG(서열번호 194); YNPCATPMCCISPRGCG(서열번호 195); CHHVVWGHCGCISPRGCG(서열번호 196); C(N/P)H(H/V/F)(Y/T)(F/W/T/L)(Y/G/T/S)(T/S/Y/H)CGCISPRGCG(서열번호 197); CISPRGCGQPIPSVK(서열번호 198); CISPRGCTQPYHVS(서열번호 199); 및/또는 CISPRGCGNAVSLGS(서열번호 200)을 포함한다.

Jagged 표적, 예를 들면, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 결합하는 항체와 사용하기 적합한 마스킹 모이어티는, 비제한적인 예로서, 서열 예컨대 QGQSGQCNIIWLVGGDCRGWQ(서열번호 496); QGQSGQGGQCNIIWLVGGDCRGWNG(서열번호

호 201); PWCQRQDFLRCPQP(서열번호 202); QLGLPAYMCTFECLR(서열번호 203); CNLWVSGGDCGGLQG(서열번호 204); SCSLWTSGSCLPHSP(서열번호 205); YCLQLPHYMQAMCGR(서열번호 206); CFLYSCDVSYWNNT(서열번호 207); PWCQRQDYLRCPQP(서열번호 208); CNLWISGGDCRGLAG(서열번호 209); CNLWVSGGDCRGVQG(서열번호 210); CNLWVSGGDCRGLRG(서열번호 211); CNLWISGGDCRGLPG(서열번호 212); CNLWVSGGDCRDAPW(서열번호 213); CNLWVSGGDCRDLLG(서열번호 214); CNLWVSGGDCRGLQG(서열번호 215); CNLWLHGGDCRGWQG(서열번호 216); CNIWLVGGDCRGWQG(서열번호 217); CTTWFCGGDCGVMRG(서열번호 218); CNIWGPSVDCGALLG(서열번호 219); CNIWVNGDCRSFEG(서열번호 220); YCLNLPRYMQDMCWA(서열번호 221); YCLALPHYMQADCAR(서열번호 222); CFLYSCGDVSYWWSA(서열번호 223); CYLYSCTDSAFWNNR(서열번호 224); CYLYSCNDVSYWSNT(서열번호 225); CFLYSCTDVSYW(서열번호 226); CFLYSCTDVAYWNSA(서열번호 227); CFLYSCTDVSYWGDT(서열번호 228); CFLYSCTDVSYWNS(서열번호 229); CFLYSCTDVAYWNNT(서열번호 230); CFLYSCGDVSYWGNPLS(서열번호 231); CFLYSCTDVAYWGL(서열번호 232); CYLYSCTDGSYWNST(서열번호 233); CFLYSCSDVSYWNI(서열번호 234); CFLYSCTDVAYW(서열번호 235); CFLYSCTDVSYWGST(서열번호 236); CFLYSCTDVAYWGDT(서열번호 237); GCNIWLNGGDCRGWVDPLQG(서열번호 238); GCNIWLVGGDCRGWIGDTNG(서열번호 239); GCNIWLVGGDCRGWIEDSNG(서열번호 240); GCNIWANGGDCRGWIDNIDG(서열번호 241); GCNIWLVGGDCRGWLGEAVG(서열번호 242); GCNIWLVGGDCRGWLEEAVG(서열번호 243); GGPALCNIWLVGGDCRGWSG(서열번호 244); GAPVFCNIWLVGGDCRGWMG(서열번호 245); GQQQWCNIWINGGDCRGWNG(서열번호 246); GKSEFCNIWLVGGDCRGWIG(서열번호 247); GTPGGCNIWANGGDCRGWEG(서열번호 248); GASQYCNLWINGGDCRGWRG(서열번호 249); GCNIWLVGGDCRPWVEGG(서열번호 250); GCNIWAVGGDCRPVFDGG(서열번호 251); GCNIWLVGGDCRAWVDTG(서열번호 252); GCNIWLVGGDCRPVINDG(서열번호 253); GCNIWLVGGDCRPVVFEGG(서열번호 254); GCNIWLVGGDCRMFMNEG(서열번호 255); GCNIWVNGGDCRSFYVSG(서열번호 256); GCNIWLVGGDCRGWEASG(서열번호 257); GCNIWAHGGDCRGFIEPG(서열번호 258); GCNIWLVGGDCRTRFVASG(서열번호 259); GCNIWAHGGDCRGFIEPG(서열번호 260); GFLENCNIWLVGGDCRTG(서열번호 261); GIYENCNIWLVGGDCRMG(서열번호 262); 및/또는 GIPDNCNIWINGGDCRYG(서열번호 263)을 포함하는 마스크 모이어티를 포함한다.

[0258] 인터루킨 6 표적, 예를 들면, 인터루킨 6 수용체(IL-6R)에 결합하는 항체와 사용하기 적합한 마스크 모이어티는 비제한적인 예로서, 서열 예컨대 QGQSGQYGSCSWNYVHIFMDC(서열번호 264); QGQSGQGFDFIPFAHWVPIT(서열번호 265); QGQSGQMGVPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 266); YRSCNWNYSIFLDC(서열번호 267); PGAFDIPFAHWVPNT(서열번호 268); ESSCVWNYVHIYMDC(서열번호 269); YPGCKWNYDRIFLDC(서열번호 270); YRTCSWNYVGIPLDC(서열번호 271); YGSCSWNYVHIFMDC(서열번호 161); YGSCSWNYVHIFLDC(서열번호 272); YGSCNWNYSIFLDC(서열번호 273); YTSCNWNYSIFMDC(서열번호 274); YPGCKWNYDRIFLDC(서열번호 275); WRSCNWNYSIFLDC(서열번호 276); WSNCHWNYVHIFLDC(서열번호 277); DRSCTWNYVRI SYDC(서열번호 278); SGCKWDYVHIFLDC(서열번호 279); SRSCIWNYAHIFLDC(서열번호 280); SMSCYWYERIFLDC(서열번호 281); YRSCNWNYSIFLDC(서열번호 282); SGCKWDYVHIFLDC(서열번호 283); YKSCHWDYVHIFLDC(서열번호 284); YGSCNWNYSIFMEC(서열번호 285); FSSCNWNYVHIFLDC(서열번호 286); WRSCNWNYSIFLDC(서열번호 287); YGSCQWNYVHIFLDC(서열번호 288); YRSCNWNYSIFLDC(서열번호 289); NMSCHWDYVHIFLDC(서열번호 290); FGPCTWNYARISWDC(서열번호 291); XXsCXWXYvhIfXdC(서열번호 292); MGVPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 163); RDTGGQCRWDYVHIFMDC(서열번호 293); AGVPAGCTWNYVHIFMEC(서열번호 294); VGVPNGCVWNYAHIFMEC(서열번호 295); DGGPAGCSWNYVHIFMEC(서열번호 296); AVGPAGCWNYVHIFMEC(서열번호 297); CTWNYVHIFMDCGEGEGP(서열번호 298); GGVPEGCTWNYAHIFMEC(서열번호 299); A EVPAGCWNYVHIFMEC(서열번호 300); AGVPAGCTWNYVHIFMEC(서열번호 301); SGASGGCKWNYVHIFMDC(서열번호 302); TPGCRWNYVHIFMECEAL(서열번호 303); VGVPNGCVWNYAHIFMEC(서열번호 304); PGAFDIPFAHWVPNT(서열번호 305); RGACDIPFAHWIPNT(서열번호 306); QGDFDIPFAHWVPIT(서열번호 162); XGafDIPFAHWvPnT(서열번호 307); RGDGNDSDIPFAHWVPRT(서열번호 308); SGVGRDRDIPFAHWVPRT(서열번호 309); WAGGNDSDIPFAHWIPNT(서열번호 310); WGDGMDVDIPFAHWVPVT(서열번호 311); AGSGNDSDIPFAHWVPRT(서열번호 312); ESRSGYADIPFAHWVPRT(서열번호 313); 및/또는 RECGRCGDIPFAHWVPRT(서열번호 314)을 포함하는 마스크 모이어티를 포함한다.

[0259] AB가 MM으로 개질되고 표적이 존재하는 경우, 그 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 MM으로 개질되지 않은 AB의 특이적 결합 또는 표적에 대한 부모 AB의 특이적 결합과 비교하여, 감소되거나 또는 억제된다.

[0260] 표적에 대한 MM로 개질된 AB의 K_d 는 MM으로 개질되지 않은 AB 또는 표적에 대한 부모 AB의 K_d 보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000배 또는 그 이상, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-

10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 100,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배 크다. 반대로, 표적에 대한 MM으로 개질된 AB의 결합 친화성은 MM으로 개질되지 않은 AB 또는 표적에 대한 부모 AB의 결합 친화성보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 25, 40, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000배 또는 그 이상, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 100,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배 낮다.

[0261] AB에 대한 MM의 해리 상수(K_d)는 대체로 표적에 대한 AB의 K_d 보다 크다. AB에 대한 MM의 K_d 는 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 100,000, 1,000,000배 또는 심지어 10,000,000배 더 크다. 반대로, AB에 대한 MM의 결합 친화성은 표적에 대한 AB의 결합 친화성보다 대체로 낮다. AB에 대한 MM의 결합 친화성은 표적에 대한 AB의 결합 친화성보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 100,000, 1,000,000 또는 심지어 10,000,000배 낮다.

[0262] AB가 MM으로 개질되고 표적이 존재하는 경우, 그 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 MM으로 개질되지 않은 AB의 특이적 결합 또는 표적에 대한 부모 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. MM으로 개질되지 않은 AB의 결합 또는 표적에 대한 부모 AB의 결합과 비교하여, MM으로 개질시 표적에 결합하는 AB의 능력은 생체내 또는 시험관내 어세이로 측정할 경우 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 28, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 또는 96 시간, 또는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 또는 180일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 또는 그 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 심지어 100% 만큼 감소될 수 있다.

[0263] MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제한다. MM은 AB의 항원 결합 도메인에 결합하고 표적에 대한 AB의 결합을 억제한다. MM은 표적에 대한 AB의 결합구조적으로 입체적으로 억제할 수 있다. MM은 그 표적에 대한 AB의 결합을 알로스테릭하게 억제할 수 있다. AB가 개질되거나 또는 MM에 커플링되고 표적이 존재하는 경우의 이들 실시예에서 MM으로 개질되지 않은 AB, 부모 AB 또는 MM에 커플링되지 않은 AB의 표적에 대한 결합과 비교하여, 생체내 또는 시험관내 어세이로 측정시, 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 28, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 또는 96시간, 또는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 또는 180일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 또는 그 이상 동안, 표적에 대한 AB의 결합이 전혀 없거나 또는 실질적으로 없거나, 또는 표적에 대한 AB의 결합이 0.001%, 0.01%, 0.1%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 또는 50%를 넘지 않는다.

[0264] AB가 MM에 커플링되거나 또는 그에 의해 개질되는 경우, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 '마스킹'하거나 또는 감소시키거나 또는 아니면 억제한다. AB가 MM에 커플링되거나 또는 그에 의해 개질될 경우, 이러한 커플링 또는 개질은 그 표적에 대해 특이적으로 결합하는 AB의 능력을 감소시키거나 또는 억제시키는 구조적 변화에 영향을 미칠 수 있다.

[0265] MM에 커플링되거나 또는 그로 개질된 AB는 다음의 일반식으로 나타낼 수 있다(아미노(N) 말단 영역에서 카르복실(C) 말단 영역의 순서):

[0266] (MM)-(AB)

[0267] (AB)-(MM)

[0268] (MM)-L-(AB)

[0269] (AB)-L-(MM)

[0270] 상기 식에서 MM은 마스킹 모이어티이고, AB는 항체 또는 이의 항체 단편이고, L은 링커이다. 많은 실시양태에서, 탄력성을 제공하기 위해서 조성물에 1 이상의 링커, 예를 들면 탄성 링커를 삽입시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0271] 일정 실시양태에서, MM은 AB의 천연 결합 파트너가 아니다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 상동성을 포함하지 않거나 또는 실질적으로 상동성을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 유사성이 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80%를 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 동일성이 5%, 10%,

15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80%를 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 동일성이 25%를 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 동일성이 50%를 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 동일성이 20%를 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 동일성이 10%를 넘지 않는다.

[0272] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM에 의해 개질되고 또한 1 이상의 절단성 모이어티(CM)를 포함하는 AB를 포함한다. 이러한 활성화가능한 항체는 AB의 표적에 대해 활성화가능/전환가능한 결합을 나타낸다. 활성화가능한 항체는 대체로 마스킹 모이어티(MM) 및 개질성 또는 절단성 모이어티(CM)에 의해 개질되거나 또는 그에 커플링된, 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM은 적어도 하나의 관심 매트릭스 메탈로 프로테아제에 대한 기질로 제공되는 아미노산 서열을 함유한다.

[0273] 활성화가능한 항체의 성분들은 절단(또는 상대적으로 활성화) 상태이고 표적이 존재할 때, AB가 표적에 결합하고 그에 반해 미절단(또는 상대적으로 불활성) 상태이고 표적이 존재하는 경우, 표적에 대한 AB의 특이적 결합이 감소되거나 또는 억제되도록 MM 및 CM이 위치하게 배열된다. 그 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 MM에 의한 그 표적에 특이적으로 결합하는 AB의 능력의 억제 또는 마스킹로 인해 감소될 수 있다.

[0274] MM 및 CM으로 개질된 AB의 표적에 대한 K_d 는 MM 및 CM으로 개질되지 않은 AB 또는 표적에 대한 부모 AB의 K_d 보다 적어도 5, 10, 20, 25, 40, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000배 또는 그 이상, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 100,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배보다 크다. 대조적으로, MM 및 CM으로 개질된 AB의 표적에 대한 결합 친화성은 MM 및 CM으로 개질되지 않은 AB 또는 표적에 대한 부모 AB의 결합 친화성보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 25, 40, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000배 또는 그 이상, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 100,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배 낮다.

[0275] AB가 MM 및 CM으로 개질되고 표적은 존재하지만 개질제(예를 들어 MMP)는 존재하지 않는 경우, 그 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 표적에 대한 MM 및 CM에 의해 개질되지 않은 AB 또는 부모 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. 그 표적에 대한 부모 AB의 결합 또는 MM 및 CM으로 개질되지 않은 AB와 비교하여, MM 및 CM으로 개질시 표적에 결합하는 AB의 능력은 생체내 또는 시험관내 어세이로 측정된 경우 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 28, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 또는 96시간 또는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 또는 180 일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 또는 그 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 심지어 100% 만큼 감소한다.

[0276] 본원에서 사용되는 용어 절단된 상태는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제에 의한 CM의 개질 이후 활성화가능한 항체의 상태를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 미절단된 상태는 MMP에 의한 CM의 절단이 부재하는 활성화가능한 항체의 상태를 의미한다. 상기 설명한 바와 같이, 용어 "활성화가능한 항체"는 그의 미절단(천연) 상태를 비롯하여, 그의 절단 상태 둘 모두의 활성화가능한 항체를 의미한다. 일부 실시양태에서, 절단된 활성화가능한 항체는 적어도 MM의 방출을 야기하는, 프로테아제에 의한 CM의 절단으로 인해 MM이 결합될 수 있음을 당 분야의 숙련가는 이해할 것이다(예를 들면, MM이 공유 결합(예를 들어, 시스템인 잔기간 디설피드 결합)에 의해 활성화가능한 항체에 연결되지 않은 경우).

[0277] 활성화가능한 또는 전환가능한 활성화가능한 항체가 억제되거나, 마스킹되거나 또는 절단된 상태(즉, 제1 입체구조)인 경우, 표적에 대한 결합의 제1 수준을 나타내고, 미억제, 미마스킹 및/또는 절단된 상태(즉, 제2 입체구조)에서 표적에 대한 결합의 제2 수준을 나타냄을 의미하고, 여기서 표적 결합의 제2 수준은 결합의 제1 수준보다 크다. 대체로, 활성화가능한 항체의 AB에 대한 표적의 접근은 그러한 절단제의 부재시 보다 CM을 절단할 수 있는 절단제의 존재 하에서 더 크다. 따라서, 활성화가능한 항체가 미절단된 상태인 경우, AB는 표적과의 결합이 억제되고 표적 결합이 마스킹될 수 있으며(즉, 제1 입체구조는 AB가 표적에 결합할 수 없게하는 것임), 절단된 상태에서 AB는 표적 결합이 억제되지 않거나 또는 마스킹되지 않는다.

[0278] 활성화가능한 항체의 CM 및 AB는 AB가 소정 표적에 대한 결합 모이어티를 대표하고, CM이 피험체의 치료 부위

또는 진단 부위에서 표적과 공동국재하는 MMP에 대한 기질을 대표하도록 선택된다. 본원에 개시된 활성화가능한 항체는 예를 들어 CM에서 부위를 절단할 수 있는 MMP가 비치료 부위의 조직(예를 들어 건강한 조직)에서 보다 치료 부위 또는 진단 부위의 표적 함유 조직에서 비교적 더 높은 수준으로 존재하는 경우 특정 용도를 갖는다.

- [0279] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB가 마스킹되지 않거나 또는 아니면 표적과의 결합이 억제되지 않으면 비치료 부위에서 AB의 결합으로 인해서 초래될 수 있는 부정적인 역효과 및/또는 독성을 감소시켜 제공한다.
- [0280] 대체로, 활성화가능한 항체는 입체형태적으로 제한될 경우, MM이 AB의 마스킹 또는 그 표적에 대한 AB의 결합 감소를 제공하도록 관심 AB를 선택하고 활성화가능한 항체의 나머지를 제작하도록 디자인될 수 있다. 구조적 디자인 기준은 이러한 기능적 특징을 제공하도록 고려되어야 한다.
- [0281] 억제 대 미억제 입체형태로 표적 결합에 대해 바람직한 역학 범위의 전환가능한 표현형을 나타내는 활성화가능한 항체가 제공된다. 역학 범위는 대체로 (a) 제1 조건 세트 하에서 변수의 최대 검출 수준 대 (b) 제2 조건 세트 하에서 그 변수의 최소 검출값의 비율을 의미한다. 예를 들면, 활성화가능한 항체의 경우, 역학 범위는 (a) 활성화가능한 항체의 CM을 절단할 수 있는 MMP 존재하에서 활성화가능한 항체에 대한 표적 단백질 결합의 최대 검출 수준 대 (b) 프로테아제 부재하에서 활성화가능한 항체에 대한 표적 단백질 결합의 최소 검출 수준의 비율을 의미한다. 활성화가능한 항체의 역학 범위는 활성화가능한 항체 절단제(예를 들면, 효소) 치료의 평형 해리 상수 대 활성화가능한 항체 절단제 치료의 평형 해리 상수의 비율로서 계산할 수 있다. 활성화가능한 항체의 역학 범위가 클수록, 활성화가능한 항체의 전환가능한 표현형이 양호하다. 비교적 높은 역학 범위 값(예를 들면, 1보다 큼)을 갖는 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체에 의한 표적 단백질 결합이 절단제 부재시 보다 활성화가능한 항체의 CM을 절단할 수 있는 절단제(예를 들면, 효소)의 존재 하에서 보다 높은 정도로 일어나도록(예를 들면, 주로 일어나도록) 보다 바람직한 전환성 표현형을 나타낸다.
- [0282] 활성화가능한 항체는 다양한 구조적 입체형태로 제공될 수 있다. 활성화가능한 항체에 대한 예시적인 일반식을 이하에 제공한다. AB, MM 및 CM의 N-말단에서 C-말단으로의 순서는 활성화가능한 항체 내에서 역전될 수 있음을 특히 고려한다. 또한 CM 및 MM은 예를 들면, CM이 MM 내에 함유되도록 아미노산 서열이 중복될 수 있음을 특별히 고려한다.
- [0283] 예를 들면, 활성화가능한 항체는 다음의 일반식으로 나타낼 수 있다(아미노(N) 말단 영역에서 카르복실(C) 말단 영역으로의 순서):
- [0284] (MM)-(CM)-(AB)
- [0285] (AB)-(CM)-(MM)
- [0286] 상기 식에서 MM은 마스킹 모이어티이고, CM은 절단성 모이어티이며, AB는 항체 또는 이의 단편이다. MM 및 CM이 상기 식에서 개별 성분으로 표시되어 있지만, 본원에 개시된 모든 예시적인 실시양태(일반식 포함)에서, 예를 들면, CM이 완전하게 또는 부분적으로 MM 내에 함유되도록 MM과 CM의 아미노산 서열이 중복될 수 있음을 고려함을 이해해야 한다. 또한, 상기 일반식은 활성화가능한 항체 성분에 대해 N-말단 또는 C-말단에 위치되는 추가의 아미노산 서열을 제공한다.
- [0287] 일정 실시양태에서, MM은 AB의 천연 결합 파트너가 아니다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 상동성을 전혀 포함하지 않거나 또는 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 유사성이 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80%를 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 동일성이 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80%를 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 동일성이 50%를 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 동일성이 25%를 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 동일성이 20%를 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 동일성이 10%를 넘지 않는다.
- [0288] 많은 실시양태에서, MM-CM 연결부, CM-AB 연결부, 또는 둘 모두 중 1 이상에 탄력성을 제공하도록 활성화가능한 항체 구성체에 1 이상의 링커, 예를 들면 탄성 링커를 삽입하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, AB, MM, 및/또는 CM은 바람직한 탄력성을 제공하는 충분한 수의 잔기(예를 들면, Gly, Ser, Asp, Asn, 특히 Gly 및 Ser, 구체적으로 Gly)를 함유하지 않는다. 그와 같아서, 이러한 활성화가능한 항체의 전환가능한 표현형은 탄성 링커를 제공하는 1 이상의 아미노산의 도입에 의해 유리해질 수 있다. 또한, 이하에 설명하는 바와 같이, 활성화가능한 항체가 입체형태적으로 제한된 구성체로서 제공되는 경우, 탄성 링커는 미절단된 활성화가능한 항체의 환

형 구조의 형성 및 유지를 용이하게 하기 위해서 작동적으로 삽입될 수 있다.

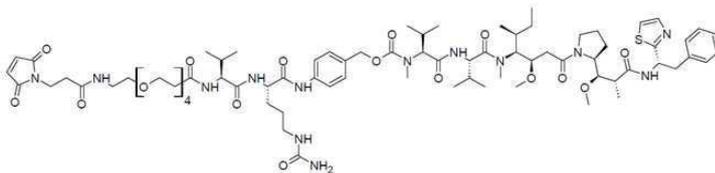
- [0289] 예를 들면, 일정 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 다음의 일반식 중 하나를 포함한다(여기서, 이하의 식은 N-말단에서 C-말단 방향 또는 C-말단에서 N-말단 방향의 아미노산 서열을 나타냄):
- [0290] (MM)-L1-(CM)-(AB)
- [0291] (MM)-(CM)-L2-(AB)
- [0292] (MM)-L1-(CM)-L2-(AB)
- [0293] 여기서 MM, CM, 및 AB는 상기에서 정의된 바와 같고; L1 및 L2는 각각 독립적이고 선택적으로 존재하거나 또는 부재하며, 적어도 하나의 탄성 아미노산(예를 들면, Gly)을 포함하는 동일하거나 또는 다른 탄성 링커이다. 또한, 상기 식은 활성화가능한 항체 성분에 대해 N-말단 또는 C-말단에 위치될 수 있는 추가의 아미노산 서열을 제공한다. 제한없이, 예에는 표적화 모이어티(예를 들면, 표적 조직에 존재하는 세포의 수용체에 대한 리간드) 및 혈청 반감기 연장 모이어티(예를 들면, 혈청 단백질, 예컨대 면역글로불린(예를 들면, IgG) 또는 혈청 알부민(예를 들면, 인간 혈청 알부민(HAS))에 결합하는 폴리펩티드)가 포함된다.
- [0294] CM은 약 $0.001-1500 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ 또는 적어도 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 500, 750, 1000, 1250, 또는 $1500 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ 의 비율로 적어도 하나의 MMP에 의해 특이적으로 절단된다.
- [0295] 효소에 의한 특이적 절단을 위해서, 효소와 CM간에 접촉이 일어난다. MM 및 CM에 커플링된 AB를 포함하는 활성화가능한 항체는 표적 및 충분한 효소 활성이 존재할 때, CM이 절단될 수 있다. 충분한 효소 활성은 CM과 접촉하고 절단을 실시하는 효소의 능력을 의미한다. 효소가 CM에 인접하여 존재할 수 있지만 다른 세포 인자 또는 효소의 단백질 개질때문에 전단할 수 없음을 쉽게 이해할 수 있다.
- [0296] 본원에 기술된 조성물에 사용하기 적합한 링커는 대체로 표적에 대한 AB의 결합 억제를 용이하게 하도록 개질된 AB 또는 활성화가능한 항체의 탄력성을 제공하는 것이다. 그러한 항체를 대체로 탄성 링커라고 한다. 적합한 링커는 쉽게 선택할 수 있고 임의의 적합한 상이한 길이, 예컨대 4 아미노산 내지 10 아미노산, 5 아미노산 내지 9 아미노산, 6 아미노산 내지 8 아미노산, 또는 7 아미노산 내지 8 아미노산을 포함하는, 1 아미노산(예를 들면, Gly) 내지 20 아미노산, 2 아미노산 내지 15 아미노산, 3 아미노산 내지 12 아미노산일 수 있고, 길이가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 아미노산일 수 있다.
- [0297] 예시적인 탄성 링커는 글리신 중합체(G)_n, 글리신-세린 중합체(예를 들면, (GS)_n, (GSGGS)_n(서열번호 1) 및 (GGGS)_n(서열번호 2)(여기서 n은 적어도 하나의 정수임)를 포함), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체, 및 당분야에 공지된 다른 탄성 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 비교적 비구조적이므로, 성분들간에 중성 테더로서 작용할 수 있다. 글리신은 알라닌보다 더욱 유의하게 phi-psi 공간을 접근하고, 보다 긴 측쇄를 갖는 잔기보다 훨씬 덜 제한적이다(예를 들어, Scheraga, Rev. Computational Chem. 11173-142(1992)). 예시적인 탄성 링커는 제한없이 Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 3), Gly-Gly-Ser-Gly-Gly(서열번호 4), Gly-Ser-Gly-Ser-Gly(서열번호 5), Gly-Ser-Gly-Gly-Gly(서열번호 6), Gly-Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 7), Gly-Ser-Ser-Ser-Gly(서열번호 8) 등을 포함한다. 당분야의 통상의 숙련가는 활성화가능한 항체의 디자인이, 링커가 탄성 링커를 포함할 뿐만 아니라 바람직한 활성화가능한 항체 구조를 제공하도록 덜 탄성인 구조를 부여하는 1 이상의 부분을 포함하도록, 전부 또는 부분 탄성인 링커를 포함할 수 있음을 인식하게 된다.
- [0298] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 활성화가능한 항체는 또한 활성화가능한 항체에 접합된 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 작용제는 치료제, 예컨대 항염증제 및/또는 항신생물제이다. 이러한 실시양태에서, 작용제는 예를 들어 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티가 활성화가능한 항체의 항체 또는 항원 결합 단편의 항원-결합 영역 외부에 위치하는 경우, 활성화가능한 항체의 탄수화물 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 활성화가능한 항체 내 항체 또는 항원 결합 단편의 설피히드릴 기에 접합된다.
- [0299] 일부 실시양태에서, 작용제는 세포독성제 예컨대 독소(예를 들면, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소, 또는 이의 단편), 또는 방사성 동위원소(즉, 방사성접합체)이다.
- [0300] 일부 실시양태에서, 작용제는 검출가능한 모이어티 예컨대, 예를 들어 표지 또는 다른 마커이다. 예를 들어 작용제는 방사성표지된 아미노산, 표지된 아비딘에 의해 검출할 수 있는 1 이상의 바이오티닐 모이어티(예를 들어, 광학 또는 열량측정법에 의해 검출할 수 있는 효소 활성 또는 형광발광성 마커를 함유하는 스트렙타비

딘), 1 이상의 방사성동위원소 또는 방사성핵종, 1 이상의 형광발광성 표지, 1 이상의 효소 표지, 및/또는 1 이상의 화학발광제이거나 또는 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 스페이서 분자에 의해 부착된다.

[0301] 본원은 또한 세포독성제 예컨대 독소(예를 들면, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소, 또는 이의 단편), 또는 방사성동위원소(즉, 방사성접합체)에 접합된 항체를 포함하는 면역접합체에 관한 것이다. 적합한 세포독성제는 예를 들면, 돌라스타틴 및 이의 유도체(예를 들어, 아우리스타틴 E, AFP, MMAF, MMAE, MMAD, DMAP, DMAE)를 포함한다. 예를 들어, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 또는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 표 3에 열거된 군에서 선택되는 작용제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이탄시노이드 또는 마이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 두오카르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 피롤로벤조디아제핀이다.

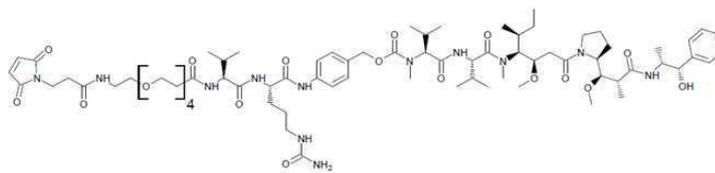
[0302] 일부 실시양태에서, 작용제는 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린 링커 또는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린 링커를 사용해 AB에 연결된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린 링커를 사용해 AB에 연결된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린 링커를 사용해 AB에 연결된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카르보닐 링커를 사용해 AB에 연결된 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이고, 이 링커 페이로드 구성체는 본원에서 "vc-MMAD"라고 한다. 일부 실시양태에서, 작용제는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카르보닐 링커를 사용해 AB에 연결된 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이고, 이러한 링커 페이로드 구성체는 본원에서 "vc-MMAE"라고 한다. vc-MMAD 및 vc-MMAE의 구조는 다음에 도시한다:

[0303] vc-MMAD:



[0304]

[0305] vc-MMAE:



[0306]

[0307] 사용할 수 있는 효소적 활성 독소 및 이의 단편은 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 사슬(슈도모나스 애루지노사 유래), 리신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디(Aleurites fordii) 단백질, 디안틴 단백질, 파이토라카 아메리카나(Phtolaca americana) 단백질(PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 샤란티아(momordica charantia) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(sapaonaria officinalis) 억제제, 젤로닌, 미토겔린, 레스트럭토신, 페노마이신, 예노마이신, 및 트리코테센을 포함한다. 다양한 방사성핵종이 방사성접합된 항체의 생성에 이용될 수 있다. 예로는 ²¹²Bi, ¹³¹I, ¹³¹In, ⁹⁰Y, 및 ¹⁸⁶Re를 포함한다.

[0308] 항체 및 세포독성제의 접합체는 다양한 이기능성 단백질-커플링제 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티올) 프로피오네이트(SPDP), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이기능성 유도체(예컨대, 디메틸 아디피메이트 HCL), 활성 에스테르(예컨대, 디숙신이미딜 수버레이트), 알데히드(예컨대 글루타렐데히드), 비스-아지도 화합물(예컨대, 비스(p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예컨대, 툴리엔 2,6-디아소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물(예컨대 1,5-디플

루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용해 제조된다. 예를 들어, 리신 면역독소는 [Vitetta et al., Science 238: 1098(1987)]에 기술된 대로 제조할 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이트오벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)은 항체와 방사성뉴클레오티드의 접합을 위한 예시적인 킬레이트화제이다(예를 들면, WO94/11026 참조).

[0309] 표 3은 본원에서 채택할 수 있는 예시적인 일부 약화제를 열거하지만 완전한 목록을 의미하는 것은 아니다.

표 3

표 3: 예시적인 접합용 약화제

세포독성제

아우리스타틴	터보스타틴
아우리스타틴 E	팬스타틴
모노메틸 아우리스타틴 D (MMAD)	히드록시팬스타틴

[0310]

모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)	스폰지스타틴 5
데스메틸 아우리스타틴 E (DMAE)	스폰지스타틴 7
아우리스타틴 F	할리스타틴 1
모노메틸 아우리스타틴 F (MMAF)	할리스타틴 2
데스메틸 아우리스타틴 F (DMAF)	할리스타틴 3
아우리스타틴 유도체, e.g. 이의 아미드	개질된 브리오스타틴
아우리스타틴 티라민	할로콤포스타틴
아우리스타틴 퀘놀린	피롤로벤지미다졸 (PBI)
톨라스타틴	시브로스타틴 6
톨라스타틴 유도체	독살리폼
톨라스타틴 16 DmJ	안트라사이클린 유사체
톨라스타틴 16 Dpv	
마이탄시노이드, e.g. DM-1; DM-4	제마도린 유사체 (CemCH2-SH)
마이탄시노이드 유도체	슈도모나스 독소 A (PE38) 변이체
두오카르마이신	슈도모나스 독소 A (ZZ-PE38) 변이체
두오카르마이신 유도체	ZJ-101
알파-아마니틴	OSW-1
안트라사이클린	O6-벤질구아닌의 4-니트로벤질옥시카르보닐 유도체
독소루비신	토포이소머라아제 억제제
다우노루비신	헤미아스테롤린
브리오스타틴	세팔로탁신
캄프토테신	호모하랑토닌
캄프토테신 유도체	피롤로벤조디아제핀 이량체 (PBD)
7-치환된 캄프토테신	작용기와 피롤로벤조디아제핀
10, 11-디플루오로메틸렌디옥시 캄프토테신	칼리케아미신
콤브레타스타틴	포도필로톡신
데브로모아플리시아톡신	탁산
카할라리드-F	빈카 알칼로이드
디스코더롤리드	
엑테이나시딘	
항바이러스제	접합성 검출 시약
아시클로비어	플루오레세인 및 이의유도체
비라 A	플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC)
심메트렐	
항진균제	방사성 약화제
나이스타틴	¹²⁵ I
	¹³¹ I
	⁸⁹ Zr
	¹¹¹ In
	¹²³ I
	¹³¹ I
	^{99m} Tc
	²⁰¹ Tl
	¹³³ Xe
	¹¹ C
	⁶² Cu
	¹⁸ F
부가의 항신생물제	
아드리야마이신	
세루비딘	
블레오마이신	
알케란	
벨반	
온코빈	
플루오로우라실	

[0311]

메트트렉세이트	⁶⁸ Ga
티오테파	¹³ N
비산트렌	¹⁵ O
노반트론	³⁸ K
티오구아닌	⁸² Rb
프로카라비진	^{99m} Tc (테크네튬)
사이타라빈	

항바이러스제

- 아미노글리코시드
- 스트렙토마이신
- 네오마이신
- 카나마이신
- 아미카신
- 젠타마이신
- 토브라마이신
- 스트렙토마이신 B
- 스펙티노마이신
- 암피실린
- 셀파닐아미드
- 폴리믹신
- 클로람페니콜

중금속

- 바륨
- 금
- 플래티늄

항마이코플라스마제

- 타일로신
- 스펙티노마이신

[0312]

[0313]

[0314]

[0315]

[0316]

[0317]

당분야의 숙련가는 대량의 다양한 가능한 모이어티를 본원의최종 항체에 커플링시킬 수 있음을 인식할 것이다 (예를 들면, ["접합체 Vaccines", Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse and R. E. Lewis, Jr(eds), Carger Press, New York,(1989)]를 참조하고, 이의 전체 내용을 참조하여 본원에 편입시킴).

커플링은 항체 및 다른 모이어티가 그들의 개별 활성을 유지하는 한 2 분자를 결합하는 임의의 화학 반응에 의해 수행될 수 있다. 이러한 연결은 많은 화학 기전, 예를 들어 공유 결합, 친화성 결합, 인터칼레이션, 배위 결합 및 복합체형성을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 그러나, 결합은 공유 결합이다. 공유 결합은 존재하는 측쇄의 직접 측합에 의해서 또는 외부 가교 분자의 도입에 의해 이루어질 수 있다. 많은 2가 또는 다가 연결체가 단백질 분자, 예컨대 본 발명의 항체를 다른 분자에 커플링시키는데 유용하다. 예를 들어서, 대표적인 커플링제는 유기 화합물 예컨대 티오에스테르, 카르보디이미드, 숙신이미드 에스테르, 디이소시아네이트, 글루타르알데히드, 디아조벤젠 및 헥사메틸렌 디아민을 포함한다. 이들 목록은 당분야에 공지된 커플링제의 다양한 부류의 완전한 목록을 의도하는 것이 아니며 보다 일반적인 커플링제의 예시이다(Killen and Lindstrom, Jour. Immun. 133:1335-2549(1984); Jansen et al., Immunological Reviews 62:185-216(1982); and Vitetta et al., Science 238:1098(1987)).

일부 실시양태에서, 본원에서 제공하는 조성물 및 방법 이외에도, 접합된 활성화가능한 항체는 또한 활성화가능한 항체 서열에 삽입되거나 또는 아니면 포함된 개질 아미노산 서열을 통해 부위 특이적 접합을 위해 개질될 수 있다. 이들 개질된 아미노산 서열은 접합된 활성화가능한 항체 내에서 접합된 작용제의 제어 배치 및/또는 용량을 허용하도록 디자인된다. 예를 들어서, 활성화가능한 항체는 반응성 티올기를 제공하고 단백질 폴딩 및 어셈블리에 부정적으로 영향을 주거나, 또는 항원 결합을 변경하지 않도록 경쇄 및 중쇄 상의 위치에 시스테인 치환을 포함하게 조작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 접합에 적합한 부위를 제공하도록 활성화가능한 항체 내에 1 이상의 비천연 아미노산 잔기를 포함하거나 또는 아니면 도입하게 조작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체 서열 내에 효소적으로 활성화가능한 펩티드 서열을 포함하거나 또는 아니면 도입하도록 조작될 수 있다.

적합한 링커는 문헌에 기술되어 있다(예를 들면, [Ramakrishnan, S. et al., Cancer Res. 44:201-208(1984)]를 참조하며 MBS(M-말레이미도벤조일-N-히드록시숙신이미드 에스테르의 사용을 기술하고 있음). 또한, 올리고펩티드 링커에 의해 항체에 커플링되는 할로겐화 아세틸 히드라지드 유도체의 사용을 기술하는 미국 특허 제 5,030,719호를 참조한다. 일부 실시양태에서, 적합한 링커는 (i) EDC(1-에틸-3-(3-디메틸아미노-프로필)카르보디이미드 히드록로라이드; (ii) SMPT(4-숙신이미딜옥시카르보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)-톨루엔 (Pierce Chem. Co., Cat.(21558G); (iii) SPDP(숙신이미딜-6 [3-(2-피리딜디티오)프로피온아미도]헥사노에이트 (Pierce Chem. Co., Cat #21651G); (iv) 설포-LC-SPDP(설포숙신이미딜 6 [3-(2-피리딜디티오)-프로피온아미드]헥사노에이트(Pierce Chem. Co. Cat. #2165-G); 및 (v) EDC에 접합된 설포-NHS(N-히드록시설포-숙신이미드: Pierce Chem. Co., Cat. #24510)를 포함한다. 추가의 링커는 제한없이, SMCC, 설포-SMCC, SPDB, 또는 설포-SPDB를 포함한다.

상기에 기술된 링커들은 상이한 속성을 갖는 성분들을 함유하여서, 물리-화학적 특성이 상이한 접합체를 야기할

다. 예를 들면, 알킬 카르복실레이트의 설폰-NHS 에스테르는 방향족 카르복실레이트의 설폰-NHS 에스테르보다 더 안정하다. NHS-에스테르 함유 링커는 설폰-NHS 에스테르보다 덜 가용성이다. 또한, 링커 SMPT는 입체적으로 방해된 디설피드 결합을 함유하고, 안정성이 증가된 접합체를 형성할 수 있다. 디설피드 연결은 대체로, 다른 연결보다 덜 안정한데 디설피드 연결이 시험관내에서 절단되어서 적은 접합체가 이용가능하게 되기 때문이다. 설폰-NHS는 구체적으로, 카르보디이미드 커플링의 안정성을 향상시킬 수 있다. 설폰-NHS와 함께 사용시 카르보디이미드 커플링(예컨대 EDC)은 카르보디이미드 커플링 반응 단독보다 가수분해에 더 저항성인 에스테르를 형성한다.

[0318] 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능하다. 일부 실시양태에서, 링커는 비절단성이다. 일부 실시양태에서, 2 이상의 링커가 존재한다. 2 이상의 링커는 모두 동일하며, 즉 절단성이거나 또는 비절단성이거나, 또는 2 이상의 링커는 상이하며, 즉 적어도 하나는 절단성이고 적어도 하나는 비절단성이다.

[0319] 본원은 AB에 작용제를 부착시키는 몇몇 방법을 이용한다: (a) AB의 탄수화물 모이어티에 부착, 또는 (b) AB의 설프히드릴 기에 부착, 또는 (c) AB의 아미노 기에 부착, 또는 (d) AB의 탄수화물 기에 부착. 본원에 따라서, AB는 하나는 AB와 반응하고 하나는 작용제와 반응하는, 적어도 2 반응성 기를 갖는 중간 링커를 통해 작용제에 공유적으로 부착될 수 있다. 임의의 상용성 유기 화합물을 포함하는 링커는 AB(또는 작용제)와의 반응이 AB 반응성 및 선택성에 부정적으로 영향을 주지않도록 선택될 수 있다. 또한, 작용제에 링커의 부착은 작용제의 활성을 파괴하지 않는다. 산화된 항체 또는 산화된 항체 단편과의 반응에 적합한 링커는 1차 아민, 2차 아민, 히드라진, 히드라지드, 히드록실아민, 페닐히드라진, 세미카르바지드 및 티오세미카르바지드 기로 이루어진 군에서 선택되는 아민을 함유하는 것을 포함한다. 이러한 반응성 작용기는 링커 구조의 일부로 존재하거나, 또는 이러한 기를 함유하지 않는 링커의 적합한 화학적 개질에 의해 도입될 수 있다.

[0320] 본 발명에 따라서, 환원된 AB에 부착하기 적합한 링커는 환원된 항체 또는 단편의 설프히드릴 기와 반응할 수 있는 일정 반응성 기를 갖는 것들을 포함한다. 이러한 반응성 기는 제한없이, 반응성 할로알킬 기(예를 들어, 할로아세틸 기를 포함), p-머큐리벤조에이트 기 및 미카엘-유형 부가 반응할 수 있는 기(예를 들어, 말레이미드 및 [Mitra and Lawton, 1979, J. Amer. Chem. Soc. 101: 3097-3110]에 기술된 유형의 기를 포함)를 포함한다.

[0321] 본원에 따라서, 산화 또는 환원되지 않은 AB에 부착하기 적합한 링커는 AB의 미개질 리신 잔기에 존재하는 1차 아미노 기와 반응할 수 있는 일정 작용기를 갖는 것들을 포함한다. 이러한 반응성 기는 제한없이, NHS 카르복실산 또는 카르본산 에스테르, 설폰-NHS 카르복실산 또는 카르본산 에스테르, 4-니트로페닐 카르복실산 또는 카르본산 에스테르, 펜타플루오로페닐 카르복실산 또는 카르본산 에스테르, 아실 이미다졸, 이소시아네이트, 및 이소티오시아네이트를 포함한다.

[0322] 본원에 따라서, 산화되거나 또는 환원되지 않은 AB에 부착하기 적합한 링커는 적합한 시약으로 활성화된, AB의 아스파테이트 또는 글루탐에이트 잔기에 존재하는 카르복실산 기와 반응할 수 있는 일정 작용기를 갖는 것들을 포함한다. 적합한 활성화 시약은 NHS 또는 설폰-NHS가 부가되거나 또는 부가되지 않은, EDC, 및 카르복사미드 형성에 이용되는 다른 탈수제를 포함한다. 이들 예에서, 적합한 링커에 존재하는 작용기는 1차 및 2차 아민, 히드라진, 히드록실아민, 및 히드라지드를 포함한다.

[0323] 작용제는 링커가 AB에 부착되기 전 또는 후에 링커에 부착될 수 있다. 일정 용도에서, 링커가 회합제가 없는 AB-링커 중간체를 먼저 생성시키는 것이 바람직할 수 있다. 특정 용도에 따라서, 이후 특이적인 작용제를 링커에 공유 부착시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, AB는 먼저 MM, CM 및 회합된 링커에 부착되고 이어서 접합 목적의 링커에 부착된다.

[0324] 분지된 링커: 특정 실시양태에서, 작용제의 부착을 위한 다수 부위를 갖는 분지된 링커가 이용된다. 다수 부위 링커의 경우, AB에 대한 단일 공유 부착은 많은 부위에 작용제를 결합시킬 수 있는 AB-링커 중간체를 생성하게 된다. 부위들은 알데히드 또는 설프히드릴 기이거나 또는 작용제가 부착될 수 있는 임의의 화학적 부위일 수 있다.

[0325] 일부 실시양태에서, 높은 비활성(또는 작용제 대 AB의 높은 비율)은 AB 상의 복수개의 부위에서 단일 부위 링커의 부착을 통해 달성될 수 있다. 이러한 복수 부위는 2가지 방법에 의해 AB에 도입될 수 있다. 먼저, 하나는 동일한 AB에 다수의 알데히드 기 및/또는 설프히드릴 기를 생성시킨다. 다음으로, 하나는 링커에 후속 부착을 위해 다수의 작용성 부위를 갖는 "분지된 링커"를 AB의 알데히드 또는 설프히드릴에 부착시킨다. 분지된 링커 또는 다수 부위 링커의 작용성 부위는 알데히드 또는 설프히드릴 기이거나, 또는 링커가 부착되는 임의의 화학적 부위일 수 있다. 여전히 높은 비활성은 이들 2가지 접근법을 조합하여, 즉, AB 상의 몇몇 부위에서 복수 부위

링커를 부착하여 얻을 수 있다.

[0326] **절단성 링커:** 보체계의 효소, 예컨대 제한없이, 우로키나아제, 조직 플라스미노겐 활성인자, 트립신, 플라스민, 또는 단백질가수분해 활성을 갖는 다른 효소에 의한 절단에 감수성이 켈티드 링커가 본원의 일 실시양태에서 사용될 수 있다. 본원의 한 방법에 따라서, 작용제는 보체에 의한 절단에 감수성이 켈티드 링커를 통해 부착된다. 항체는 보체를 활성화시킬 수 있는 부류에서 선택된다. 따라서, 항체-작용제 접합체는 보체 캐스케이드를 활성화시키고 표적 부위에 작용제를 방출시킨다. 본원의 다른 방법에 따라서, 작용제는 단백질가수분해 활성을 갖는 효소 예컨대 우로키나아제, 조직 플라스미노겐 활성인자, 플라스민, 또는 트립신에 의한 절단에 감수성이 켈티드 링커를 통해 부착된다. 이들 절단성 링커는 세포외 독소, 예를 들면 비제한적인 예로서, 임의의 표 3에 열거된 세포외 독소를 포함하는 접합된 활성화가능한 항체에서 유용하다.

[0327] 전달성 링커 서열의 비제한적인 예를 표 4에 제공한다.

표 4

표 4: 접합을 위한 예시적인 링커 서열

절단성 서열의 유형	아미노산 서열
플라스민 절단성 서열	
프로-우로키나아제	PRFKIIGG (서열번호 127) PRFRIIGG (서열번호 128)
TGFβ	SSRHRRALD (서열번호 129)
플라스미노겐	RKSSIIIRMRDVVL (서열번호 130)
스타필로키나아제	SSSFDKGGKYKKGDDA (서열번호 131) SSSFDKGGKYKRGDDA (서열번호 132)
인자 Xa 절단성 서열	
	IEGR (서열번호 133) IDGR (서열번호 134) GGSIDGR (서열번호 135)
MMP 절단성 서열	
젤라티나아제 A	PLGLWA (서열번호 136)
콜라게나아제 절단성 서열	
소 피부 콜라겐 (α1(I) 사슬)	GPQGIAGQ (서열번호 137)
소 피부 콜라겐 (α2(I) 사슬)	GPQGLLGA (서열번호 138)
소 연골 콜라겐 (α1(II) 사슬)	GIAGQ (서열번호 139)
인간 간 콜라겐 (α1(III) 사슬)	GPLGIAGI (서열번호 140)
인간 α2M	GPEGLRVG (서열번호 141)
인간 PZP	YGAGLGVV (서열번호 142) AGLGVVER (서열번호 143) AGLGISST (서열번호 144)
랫트 α1M	EPQALAMS (서열번호 145) QALAMSAI (서열번호 146)
랫트 α2M	AAHYLVSQ (서열번호 147) MDAFLESS (서열번호 148)
랫트 α1I3(2J)	ESLPVVAV (서열번호 149)
랫트 α1I3(27J)	SAPAVESE (서열번호 150)
인간 섬유아세포 콜라게나아제 (자가분해성 절단)	DVAQFVLT (서열번호 151) VAQFVLTE (서열번호 152) AQFVLTEG (서열번호 153) PVQPIGPQ (서열번호 154)

[0328]

[0329]

[0330] 또한, 작용제는 디설피드 결합(예를 들어, 시스테인 분자 상의 디설피드 결합)을 통해 AB에 부착될 수 있다. 많은 종양이 자연적으로 고수준의 글루타티온(환원제)을 방출하기 때문에 이는 절단 부위에서 작용제의 후속 방출로 디설피드 결합을 환원시킬 수 있다. 일부 특정 실시양태에서, CM을 개질시키는 환원제가 또한 접합된 활성화가능한 항체의 링커를 개질시킨다.

[0331] **스페이서 및 절단성 성분:** 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 AB와 작용제 사이에 공간을 최적화하는 방식으로 링커를 제작하는 것이 필요하다. 이는 다음의 일반 구조의 링커를 사용하여 수행할 수 있다:

- [0332] $W-(CH_2)_n-Q$
- [0333] 상기 식에서,
- [0334] W는 $--NH--CH_2--$ 또는 $--CH_2--$ 이고;
- [0335] Q는 아미노산, 펩티드이며;
- [0336] n은 0 내지 20의 정수이다.
- [0337] 일부 실시양태에서, 링커는 스페이스 성분 및 절단성 성분을 포함한다. 스페이스 성분은 절단성 성분이 절단을 담당하는 효소에 더 잘 접근가능하도록 AB의 코어로부터 멀리 절단성 성분을 위치시키는 기능을 한다. 상기 기술된 분지된 링커의 일부가 스페이스 성분으로 제공될 수 있다.
- [0338] 본 설명을 통해서, 작용제에 링커의 부착(또는 절단성 성분에 스페이스 성분 부착 또는 작용제에 절단성 성분 부착)은 특정 방식의 부착 또는 반응을 필요로하지 않음을 이해해야 한다. 적합한 안정성 및 생물학적 상용성의 생성물을 제공하는 임의의 반응이 허용가능하다.
- [0339] *혈청 보체 및 링커의 선택*: 본원의 한 방법에 따라서, 작용제의 방출이 바람직한 경우, 보체를 활성화시킬 수 있는 부류의 항체인 AB를 사용한다. 최종 접합체는 항원에 결합하는 능력 및 보체 캐스케이드를 활성화시키는 능력 둘 모두를 보유한다. 따라서, 본원의 이러한 실시양태에 따라서, 작용제는 절단성 링커 또는 절단성 성분의 한쪽 말단에 연결되고 링커 기의 다른 말단은 AB 상의 특정 부위에 부착된다. 예를 들면, 작용제는 히드록시기 또는 아미노 기를 가지면, 각각 에스테르 또는 아미드 결합을 통해서 펩티드, 아미노산 또는 다른 적합하게 선택된 링커의 카르복시 말단에 부착된다. 예를 들면, 이러한 작용제는 카르보디미드 반응을 통해 링커 펩티드에 부착될 수 있다. 작용제가 링커에 부착을 방해하는 작용기를 함유하면, 이들 방해 작용기는 부착 전에 차단되고 생성물 접합체 또는 중간체가 만들어지면 탈차단된다. 링커의 반대 또는 아미노 말단은 직접 사용되거나 또는 보체를 활성화시킬 수 있는 AB에 결합을 위해 추가 개질 후 사용된다.
- [0340] 링커(또는 링커의 스페이스 성분)는 임의의 바람직한 길이일 수 있고, 이의 한쪽 말단은 활성화가능한 항체의 AB 상의 특정 부위에 공유 부착될 수 있다. 링커 또는 스페이스 성분의 다른 말단은 아미노산 또는 펩티드 링커에 부착될 수 있다.
- [0341] 따라서 이들 접합체가 보체의 존재 하에서 항원에 결합시 링커에 작용제를 부착시키는 아미드 또는 에스테르 결합이 절단되어서 그 활성형으로 작용제를 방출시킨다. 피험체에 투여시, 이들 접합체는 표적 부위에 작용제의 전달 및 방출을 수행하게되고, 표 3에 제시되었지만 이에 제한되지 않는 약학제, 항생제, 항대사산물, 항증식제 등의 생체내 전달을 위해 특히 효과적이다.
- [0342] *보체 활성화없이 방출을 위한 링커*: 표적화 전달의 다른 용도에서, 보체 활성화없이 작용제의 방출은 보체 캐스케이드의 활성화가 궁극적으로 표적 세포를 용해시키기 때문에 바람직하다. 따라서, 이러한 접근법은 작용제의 전달 및 방출이 표적 세포를 사멸하지 않고 수행되어야 하는 경우에 유용하다. 표적 세포에 세포 매개인자 예컨대 호르몬, 효소, 코르티코스테로이드, 뉴로트랜스미터, 유전자 또는 효소의 전달이 바람직한 경우의 목표이다. 이들 접합체는 혈청 프로테아제에 의한 절단에 약하게 감수성인 링커를 통해 보체를 활성화시킬 수 없는 AB에 작용제를 부착하여 제조될 수 있다. 이러한 접합체가 개체에 투여되는 경우, 항원-항체 복합체는 신속하게 형성되는 반면 작용제의 절단은 서서히 일어나서, 표적 부위에 화합물의 방출을 일으킨다.
- [0343] *생화학적 가교 링커*: 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 일정 생화학적 가교 링커를 사용하여 1 이상의 치료제에 접합될 수 있다. 가교 시약은 2개의 상이한 분자의 작용기를 함께 묶는 분자 브릿지를 형성한다. 단계식 방식으로 2개의 상이한 단백질을 연결하기 위해서, 원치않는 동중중합체 형성을 제거하는데 이중-이작용성 가교-링커를 사용할 수 있다.
- [0344] 리소솜 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 펩티딜 링커가 또한 유용하며, 예를 들어, Val-Cit, Val-Ala 또는 다른 디펩티드가 있다. 또한, 리소솜의 저-pH 환경에서 절단될 수 있는 산불안정성 링커를 사용할 수 있는데, 예를 들어 비스-시알릴 에테르가 있다. 다른 적합한 링커는 카텝신-불안정성 기질, 특히 산성 pH에서 최적 기능을 보이는 것들을 포함한다.
- [0345] 예시적인 이중-이작용성 가교-링커를 표 5에 언급한다.

표 5

표 5: 예시적인 이종-이작용성 가교 링커

이종-이작용성 가교 링커			
링커	반응성	장점 및 용도	가교 후 스페이서 압 길이 (옴스트롬)
SMPT	1차 아민 설프히드릴	큰 안정성	11.2 Å
SPDP	1차 아민 설프히드릴	티올화 절단성 가교	6.8 Å
LC-SPDP	1차 아민 설프히드릴	연장된 스페이서 압	15.6 Å
셀 포-LC-SPDP	1차 아민 설프히드릴	연장된 스페이서 압 수용성	15.6 Å
SMCC	1차 아민 설프히드릴	안정한 말레이미드 반응성기 효소-항체 결합 헵텐-담체 단백질 접합체	11.6 Å
셀 포-SMCC	1차 아민 설프히드릴	안정한 말레이미드 반응성 기 수용성 효소-항체 결합	11.6 Å
MBS	1차 아민 설프히드릴	효소-항체 결합 헵텐-담체 단백질 결합	9.9 Å
셀 포-MBS	1차 아민 설프히드릴	수용성	9.9 Å
SIAB	1차 아민	효소-항체 결합	10.6 Å
셀 포-SIAB	설프히드릴 1차 아민	수용성	10.6 Å
SMPB	설프히드릴 1차 아민	연장된 스페이서 압 효소-항체 결합	14.5 Å
셀 포-SMPB	1차 아민 설프히드릴	연장된 스페이서 압 수용성	14.5 Å
EDE/셀 포-NHS	1차 아민	헵텐-담체 결합	0
ABH	카르복실기 탄수화물 비선택적	당 기와 반응	11.9 Å

[0346]

[0347]

[0348] 비절단성 링커 또는 직접 부착: 본원의 일부 실시양태에서, 접합체는 작용제가 방출되는 것이 아니라 표적에 전달되도록 디자인될 수 있다. 이는 직접적으로 또는 비절단성 링커를 통해 AB에 작용제를 부착하여 수행될 수 있다.

[0349] 이들 비절단성 링커는 아미노산, 펩티드, D-아미노산 또는 본원에 설명된 방법에 의해 AB와의 부착에 이후 이용될 수 있는 작용기를 포함하도록 개질될 수 있는 다른 유기 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 유기 링커의 일반식은 다음과 같다:



[0351] 상기 식에서,

[0352] W는 --NH--CH₂-- 또는 --CH₂--이고;

[0353] Q는 아미노산, 펩티드이며;

[0354] n은 0 내지 20의 정수이다.

[0355] 비절단성 접합체: 일부 실시양태에서, 화합물은 보체를 활성화시키지 않는 AB에 부착될 수 있다. 보체 활성화할 수 없는 AB를 사용시, 이러한 부착은 활성화된 보체에 의해 절단에 감수성인 링커를 사용하거나 또는 활성화된 보체에 의한 절단에 감수성이 아닌 링커를 사용하여 수행될 수 있다.

[0356] 본원에 개시된 항체는 또한 면역리포솜으로 체제화될 수 있다. 항체를 함유하는 리포솜은 당분야에 공지된

방법, 예컨대 [Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688(1985)]; [Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030(1980)]; 및 미국 특허 제4,485,045호 및 제4,544,545호에 기술된 방법에 의해 제조된다. 순환 시간이 향상된 리포솜이 미국 특허 제5,013,556호에 개시되어 있다.

[0357] 특히 유용한 리포솜은 포스파티딜콜린, 콜레스테롤, 및 PEG-유도된 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE)을 사용하는 역상 증발법에 의해 생성시킬 수 있다. 리포솜은 바람직한 직경의 리포솜이 생성되도록 정해진 포어 크기의 필터를 통해 압출된다. 본원의 항체의 Fab' 단편은 디설피드-상호교환 반응을 통해서 [Martin et al., J. Biol. Chem., 257: 286-288(1982)]에 기술된 바와 같이 리포솜에 접합될 수 있다.

[0358] 정의:

[0359] 달리 정의하지 않으면, 본원과 관련되어 사용되는 과학 및 기술 용어는 당분야의 숙련자가 통상적으로 이해하는 의미를 갖는다. 용어 "한" 독립체 또는 "하나의" 독립체는 1 이상의 그러한 독립체를 의미한다. 예를 들어, 한 화합물은 1 이상의 화합물을 의미한다. 이와 같이, 용어 "한", "하나의", "1 이상" 및 "적어도 하나의"는 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 또한, 달리 본원에서 요구하지 않으면, 단수 용어는 다수를 포함하고 복수 용어는 단수를 포함한다. 일반적으로, 본원에서 설명하는 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 및 단백질 및 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드 화학 및 혼성화의 기술 및 이와 관련되어 사용되는 명명법은 당분야에 잘 알려져 있고 일반적으로 사용된다. 표준 기술을 제조할 DNA 올리고뉴클레오티드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환(예를 들어, 전기천공, 리포펙션)에 사용한다. 효소 반응 및 정제 기술은 제조사의 명세서에 따르거나 또는 당분야에서 통상적으로 수행되는 바와 같이 또는 본원에 기술된 대로 수행한다. 전술한 기술 및 절차는 일반적으로 당분야에 잘 알려진 통상의 방법에 따르고 본 명세서 전반에서 언급하고 설명한 다양한 일반적이고 보다 상세한 인용에 기술된 바와 같이 수행된다. 예를 들면, [Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual(2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.(1989))]를 참조한다. 본원에서 설명하는 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의학 및 제약 화학과 관련되어 사용되는 명명법, 및 실험실 절차 및 기술은 당분야에 잘 알려져 있고 통용되는 것이다. 표준 기술이 화학 합성, 화학 분석, 약학 제조, 제제, 및 전달, 및 환자 치료에 사용된다.

[0360] 본원에 따라 이용되는 바와 같이, 달리 표시하지 않으면, 다음의 용어들은 다음의 의미를 갖는 것으로 이해한다:

[0361] 본원에서 사용하는 용어 "항체"는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린(Ig) 분자의 면역학적 활성 부분, 즉 항원에 특이적으로 결합(면역반응)하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 의미한다. "특이적으로 결합하다" 또는 "면역반응하다" 또는 "면역특이적으로 결합하다"는 항체가 목적하는 항원의 1 이상의 항원 결정부와 반응하고, 다른 폴리펩티드와 반응하지 않거나 또는 상당히 낮은 친화성($K_d > 10^{-6}$)으로 결합하는 것을 의미한다. 항체는 제한없이, 다클론, 단일클론, 키메라, 도메인 항체, 단쇄, Fab, 및 F(ab')₂ 단편, scFv, 및 Fab 발현 라이브러리를 포함한다.

[0362] 기본적인 항체 구조 유닛은 사량체를 포함하는 것으로 알려져 있다. 각각의 사량체는 2개의 동일한 폴리펩티드 사슬 쌍으로 구성되며, 각각의 쌍은 하나의 "경"쇄(약 25 kDa) 및 하나의 "중"쇄(약 50-70 kDa)를 갖는다. 각 사슬의 아미노-말단 부분은 항원 인식을 주로 담당하는 약 100 내지 110 또는 그 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각 사슬의 카복시-말단 부분은 이펙터 기능을 주로 담당하는 불변 영역을 한정한다. 대체로, 인간에서 얻은 항체 분자는 분자에 존재하는 중쇄의 성질이 서로 상이한, 임의의 부류 IgG, IgM, IgA, IgE 및 IgD와 관련된다. 일정 부류는 하위부류, 예컨대 IgG₁, IgG₂ 등을 갖는다. 또한, 인간에서, 경쇄는 카파 사슬이거나 또는 람다 사슬이다.

[0363] 본원에서 사용하는 용어 "단일클론 항체"(mAb) 또는 "단일클론 항체 조성물"은 고유한 경쇄 유전자 생성물 및 고유한 중쇄 유전자 생성물로 이루어진 항체 분자의 오직 하나의 분자종을 함유하는 항체 분자의 개체군을 의미한다. 구체적으로, 단일클론 항체의 상보성 결정 영역(CDR)은 개체군의 모든 분자에서 동일하다. mAb는 그에 대한 고유한 결합 친화성으로 특징되는 항원의 특정 에피토프와 면역반응할 수 있는 항원 결합 부위를 함유한다.

[0364] 용어 "항원-결합 부위" 또는 "결합 부분"은 항원 결합에 관여하는 면역글로불린 분자의 일부분을 의미한다. 항원 결합 부위는 중("H")쇄 및 경("L")쇄의 N-말단 가변("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. "초가변 영역"이라고 하는, 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내 3개의 고도의 분기성 스트렛치는 "프레임워크 영역" 또는 "FR"이라고 알려진 보다 보존된 축적된 스트렛치 사이에 위치한다. 따라서, 용어 "FR"은 면역글로불린의 초가변 영역

사이에 인접하여 자연적으로 존재하는 아미노산 서열을 의미한다. 항체 분자에서, 경쇄의 3 초가변 영역 및 중쇄의 3 초가변 영역은 항원 결합 표면을 형성하도록 3차원 공간으로 각각에 대해 배치된다. 항원 결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 상보성이고, 각각의 중쇄 및 경쇄의 3 초가변 영역을 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"이라고 한다. 각 도메인에 대한 아미노산의 지정은 [Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1987 and 1991)), 또는 [Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917(1987), Chothia *et al.* Nature 342:878-883(1989)]의 정의를 따른다.

[0365] 본원에서 사용하는 용어 "에피토프"는 면역글로불린, scFv, 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정부를 포함한다. 용어 "에피토프"는 면역글로불린 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정부를 포함한다. 에피토프 결정부는 일반적으로 분자의 화학적 활성 표면 작용기 예컨대 아미노산 또는 당 측쇄로 이루어지고 일반적으로 특별한 3차원 구조 특징을 비롯하여 특별한 진화 특징을 갖는다. 예를 들어, 항체는 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단에 대해 생성될 수 있다. 항체는 해리 상수가 $\leq 1 \mu\text{M}$ 일 때; 일부 실시양태에서, $\leq 100 \text{ nM}$ 이고, 일부 실시양태에서, $\leq 10 \text{ nM}$ 일 때 항원에 특이적으로 결합한다고 한다.

[0366] 본원에서 사용하는 용어 "특이적 결합", "면역학적 결합", 및 "면역학적 결합 특성"은 면역글로불린 분자와 면역글로불린이 특이적인 항원간에 일어나는 유형의 비공유 상호작용을 의미한다. 면역학적 결합 상호작용의 강도, 또는 친화성은 상호작용의 해리 상수(K_d)로 표현하고, K_d 가 작을수록 큰 친화성을 나타낸다. 선택된 폴리펩티드의 면역학적 결합 특성은 당분야에 공지된 방법들을 사용해 정량할 수 있다. 그러한 방법 중 하나는 항원-결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리의 속도를 측정하는 것을 수반하고, 이들 속도는 복합체 파트너의 농도, 상호작용의 친화성, 및 양 방향의 속도에 균등하게 영향을 주는 기하학적 매개변수에 의존적이다. 따라서, "온 속도 상수"(K_{on}) 및 "오프 속도 상수"(K_{off})는 농도 및 결합과 해리의 실제 속도에 의해 결정할 수 있다(예를 들어, [Nature 361:186-87(1993)] 참조함). K_{off} / K_{on} 의 비율은 친화성과 관련없는 모든 변수를 무효화시킬 수 있고, 해리 상수 K_d 와 균등하다(대체로, [Davies *et al.*(1990) Annual Rev Biochem 59:439-473]를 참조). 본원의 항체는 어세이 예컨대 방사성리간드 결합 어세이 또는 당분야의 숙련자에게 공지된 유사한 어세이로 측정시 평형 결합 상수(K_d)가 $\leq 1 \mu\text{M}$, 일부 실시양태에서, $\leq 100 \text{ nM}$, 일부 실시양태에서 $\leq 10 \text{ nM}$, 일부 실시양태에서 $\leq 100 \text{ pM}$ 내지 약 1 pM 이면, 표적에 특이적으로 결합한다고 한다.

[0367] 본원에서 사용하는 용어 "단리된 폴리뉴클레오티드"는 게놈, cDNA, 또는 합성 기원 또는 이의 일부 조합의 폴리뉴클레오티드를 의미하는데, 이는 그의 기원에 의해서, "단리된 폴리뉴클레오티드"는 (1) "단리된 폴리뉴클레오티드"가 자연에서 발견되는 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부와 회합되지 않거나, (2) 자연계에서 연결되지 않은 폴리뉴클레오티드에 작동적으로 연결되거나, 또는 (3) 거대 서열의 일부로서 자연계에서 발생되지 않는다. 본원에 따른 폴리뉴클레오티드는 본원에 도시한 중쇄 면역글로불린 분자를 코딩하는 핵산 분자, 및 본원에 도시한 경쇄 면역글로불린을 코딩하는 핵산 분자를 포함한다.

[0368] 본원에서 언급하는 용어 "단리된 단백질"은 cDNA, 재조합 RNA, 또는 합성 기원 또는 이의 일부 조합의 단백질을 의미하고, 그의 기원, 또는 유도 공급원에 의해서, "단리된 단백질"은 (1) 자연계에서 발견되는 단백질과 회합되지 않거나, (2) 동일 공급원 유래의 다른 단백질이 없거나, (3) 상이한 종 유래의 세포에 의해 발현되거나, 또는 (4) 자연계에서 발생되지 않는다.

[0369] 용어 "폴리펩티드"는 천연 단백질, 단백질, 또는 폴리펩티드 서열의 유사체를 의미하는 일반적인 용어로 사용된다. 따라서, 천연 단백질 단편, 및 유사체는 폴리펩티드 속의 종이다. 본원에 따른 폴리펩티드는 본원에 도시한 중쇄 면역글로불린 분자, 및 본원에 도시한 경쇄 면역글로불린 분자를 비롯하여, 경쇄 면역글로불린 분자, 예컨대 카파 경쇄 면역글로불린 분자와 중쇄 면역글로불린 분자를 포함하는 조합, 및 이의 반대에 의해 형성된 항체 분자, 및 이의 단편 및 유사체를 포함한다.

[0370] 대상에 적용시 본원에서 사용하는 용어 "천연 발생"은 그 대상이 자연계에서 발견될 수 있다는 사실을 의미한다. 예를 들면, 자연계 공급원에서 단리할 수 있고 실험실에서 인간에 의해 의도적으로 개질되지 않았거나 또는 아니면 천연적으로 발생된 유기체(바이러스 포함)에 존재하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0371] 본원에서 사용하는 용어 "작동적으로 연결된"은 의도하는 방식으로 기능할 수 있는 관계로 설명된 성분들의 위치를 의미한다. 코딩 서열에 "작동적으로 연결된" 제어 서열은 코딩 서열의 발현이 제어 서열과 상용성인 조건

하에서 획득되는 방식으로 결정된다.

- [0372] 본원에서 사용되는 용어 "제어 서열"은 그들이 결정된 코딩 서열의 발현 및 프로세싱을 실시하는데 필수적인 폴리뉴클레오티드 서열을 의미한다. 이러한 제어 서열의 성질은 원핵생물의 숙주 유기체에 따라 상이하고, 이러한 제어 서열은 대체로 진핵생물에서 프로모터, 리보솜 결합 부위, 및 전사 종결 서열을 포함하며, 대체로, 이러한 제어 서열은 프로모터 및 전사 종결 서열을 포함한다. 용어 "제어 서열"은 최소한 그의 존재하 발현 및 프로세싱에 본질적인 모든 성분을 포함하고자 하며, 또한 그 존재가 유리한 추가 성분, 예를 들어 리더 서열 및 융합 파트너 서열을 포함한다. 본원에서 사용하는 용어 "폴리뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드 또는 데옥시뉴클레오티드 또는 이들 유형의 뉴클레오티드의 개질형인, 길이가 적어도 10 염기인 뉴클레오티드를 의미한다. 이 용어는 DNA의 단일 가닥 및 이중 가닥을 포함한다.
- [0373] 본원에서 사용하는 용어 올리고뉴클레오티드는 천연 발생 및 비천연 발생 올리고뉴클레오티드 연결에 의해 함께 연결된 천연 발생, 및 개질된 뉴클레오티드를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는 대체로 200 염기 또는 그 이하의 길이를 포함하는 폴리뉴클레오티드 서브셋을 포함한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 10 내지 60 염기이고, 일부 실시양태에서, 길이가 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 내지 40 염기이다. 올리고뉴클레오티드는 일반적으로 예를 들어 프로브의 경우, 단일 가닥이지만, 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, 유전자 돌연변이체의 제작에 사용하는 경우에는 이중 가닥일 수 있다. 본원의 올리고뉴클레오티드는 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다.
- [0374] 본원에서 사용하는 "천연 발생 뉴클레오티드"는 데옥시리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드를 포함한다. 본원에서 사용하는 용어 "개질된 뉴클레오티드"는 개질되거나 또는 치환된 당기 등을 갖는 뉴클레오티드를 포함한다. 본원에서 사용하는 용어 "올리고뉴클레오티드 연결"은 올리고뉴클레오티드 연결, 예컨대 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포라닐라테이트, 포스포론미테이트 등을 포함한다. 예를 들면, [LaPlanche *et al.* Nucl. Acids Res. 14:9081(1986); Stec *et al.* J. Am. Chem. Soc. 106:6077(1984), Stein *et al.* Nucl. Acids Res. 16:3209(1988), Zon *et al.* Anti Cancer Drug Design 6:539(1991); Zon *et al.* Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, pp. 87-108(F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England(1991)); Stec *et al.* 미국 특허 제5,151,510호; Uhlmann and Peyman Chemical Reviews 90:543(1990)]를 참조한다. 올리고뉴클레오티드는 바람직하다면, 검출용 표지를 포함할 수 있다.
- [0375] 본원에서 사용하는 20개의 통상적인 아미노산 및 그들의 약어는 통상의 용법을 따른다. 예를 들어, [Immunology - A Synthesis(2nd Edition, E.S. Golub and D.R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland7 Mass.(1991))]를 참조한다. 20개의 통상적인 아미노산의 입체이성질체(예를 들어, D-아미노산), 비천연 아미노산, 예컨대 α , α -이치환 아미노산, N-알킬 아미노산, 락트산, 및 다른 비통상적인 아미노산은 또한 본원의 폴리펩티드에 대한 적합한 성분일 수 있다. 비통상적인 아미노산의 예에는 4 히드록시프롤린, γ -카르복시글루타메이트, ϵ -N,N,N-트리메틸리신, ϵ -N-아세틸리신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포르밀메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-히드록시리신, σ -N-메틸아르기닌, 및 다른 유사한 아미노산 및 이미노산(예를 들면, 4-히드록시프롤린)을 포함한다. 본원에서 사용하는 폴리펩티드 표기법에서, 표준 용법 및 관례에 따라서, 좌측 방향은 아미노 말단 방향이고 우측 방향은 카르복시 말단 방향이다.
- [0376] 유사하게, 달리 특정하지 않으면, 단일 가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측 말단은 5' 말단이고, 이중 가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측 방향은 5'방향이라고 한다. 초기 RNA 전사체의 5'에서 3' 방향 부가는 전사 방향을 의미하고 RNA와 동일한 서열을 가지며 RNA 전사체의 5' 말단에 대해 5'인 DNA 가닥 상의 서열 영역을 "상향 서열"이라고 하고, RNA와 동일한 서열을 가지고 RNA 전사체의 3' 말단에 대해 3'인 DNA 가닥 상의 서열 영역을 "하향 서열"이라고 한다.
- [0377] 폴리펩티드에 적용되는 바와 같은, 용어 "실질적 동일성"은 예컨대 디폴트 갭을 사용하는 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해 최적으로 정렬시, 2개 펩티드 서열이 적어도 80% 서열 동일성, 일부 실시양태에서, 적어도 90% 서열 동일성, 일부 실시양태에서, 적어도 95% 서열 동일성, 및 일부 실시양태에서, 적어도 99% 서열 동일성을 공유함을 의미한다.
- [0378] 일부 실시양태에서, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존성 아미노산 치환에 의해 상이하다.
- [0379] 본원에 기술된 바와 같이, 항체 또는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열의 소수 변이는 본원에 포함되는 것으로 간주되나, 단, 아미노산 서열의 변이가 적어도 75%, 일부 실시양태에서, 적어도 80%, 90%, 95%, 및 일부 실

시양태에서, 99%를 유지한다. 구체적으로, 보존성 아미노산 치환이 고려된다. 보존성 치환은 그들의 측쇄가 관련된 아미노산 패밀리 내에서 일어난다. 유전적으로 코딩된 아미노산은 일반적으로 다음의 패밀리로 나뉜다: (1) 산성 아미노산은 아스파테이트, 글루타메이트이다; (2) 염기성 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘이다; (3) 비극성 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판이다. (4) 비하전 극성 아미노산은 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신이다. 친수성 아미노산은 아르기닌, 아스파라긴, 아스파테이트, 글루타민, 글루타메이트, 히스티딘, 리신, 세린, 및 트레오닌을 포함한다. 소수성 아미노산은 알라닌, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판, 티로신 및 발린을 포함한다. 다른 아미노산 패밀리는 (i) 지방족-히드록시 패밀리에인 세린 및 트레오닌; (ii) 아미드 함유 패밀리에인 아스파라긴 및 글루타민; (iii) 지방족 패밀리에인 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 및 (iv) 방향족 패밀리에인 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신을 포함한다. 예를 들어, 류신을 이소류신 또는 발린으로, 아스파테이트를 글루타메이트로, 트레오닌을 세린으로의 단리된 치환, 또는 구조적으로 관련된 아미노산으로 아미노산의 유사 치환이 특히 그 치환이 프레임워크 부위 내 아미노산을 포함하지 않으면, 최종 분자의 결합 또는 특성에 주요한 영향이 없을 것임을 예상하는 것은 타당하다. 아미노산 변화가 기능성 펩티드를 생성시키는지 여부는 폴리펩티드 유도체의 비활성을 분석하여 쉽게 결정할 수 있다. 어세이는 본원에 상세하게 설명한다. 항체 또는 면역글로불린 분자의 단편 또는 유사체는 당분야의 숙련가가 쉽게 제조할 수 있다. 단편 또는 유사체의 적합한 아미노 말단 및 카르복시 말단은 기능적 도메인의 경계 근처에서 존재한다. 구조적 및 기능적 도메인은 공공 또는 사유 서열 데이터베이스와 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 서열 데이터를 비교하여 식별할 수 있다. 일부 실시양태에서, 컴퓨터화 비교 방법을 사용하여 기지의 구조 및/또는 기능의 다른 단백질에 존재하는 서열 모티프 또는 예상 단백질 입체형태 도메인을 식별할 수 있다. 기지의 3차원 구조로 폴딩되는 단백질 서열을 식별하는 방법은 알려져 있다. [Bowie *et al.* Science 253:164(1991)]를 참조한다. 따라서, 전술한 실시예들은 당분야의 숙련가가 본원에 따라 구조적 및 기능적 도메인을 한정하는데 사용할 수 있는 서열 모티프 및 구조적 입체형태를 인식할 수 있음을 보여준다.

[0380] 적합한 아미노산 치환은 (1) 단백질가수분해에 대한 감수성을 감소시키는 것, (2) 산화에 대한 감수성을 감소시키는 것, (3) 단백질 복합체 형성에 대한 결합 친화성을 변경시키는 것, (4) 결합 친화성을 변경시키는 것, 및 (5) 이러한 유사체의 다른 물리화학적 또는 기능적 특성 부여 또는 개질하는 것들이다. 유사체는 천연 발생 펩티드 서열 이외에 서열의 다양한 뮤테인을 포함할 수 있다. 예를 들면, 단일 또는 복수의 아미노산 치환(예를 들면, 보존성 아미노산 치환)은 천연 발생 서열에 만들 수 있다(예를 들어, 분자간 접촉부를 형성하는 도메인(들) 외부의 폴리펩티드의 일부분배). 보존성 아미노산 치환은 부모 서열의 구조적 특징을 실질적으로 변화시켜서는 안된다(예를 들면, 치환 아미노산은 부모 서열에 존재하는 헬릭스를 파괴하거나, 또는 부모 서열에 특징되는 다른 2차 구조 유형을 파괴해서는 안됨). 당분야에서 인식하는 폴리펩티드 2차 및 3차 구조의 예는 [Proteins, Structures and Molecular Principles(Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York(1984)); Introduction to Protein Structure(C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y.(1991)); and Thornton *et al.* Nature 354:105(1991)]에 설명되어 있다.

[0381] 본원에서 사용하는 용어 "폴리펩티드 단편"은 아미노 말단 및/또는 카르복시 말단 결실 및/또는 1 이상의 내부 결실(들)을 갖지만, 나머지 아미노산 서열은 추론된, 예를 들어 전체 길이 cDNA 서열에서 유래된 천연 발생 서열의 상응하는 위치와 동일한 폴리펩티드를 의미한다. 단편은 전형적으로 적어도 5, 6, 8 또는 10 아미노산 길이, 일부 실시양태에서, 적어도 14 아미노산 길이, 일부 실시양태에서, 적어도 20 아미노산 길이, 일반적으로 적어도 50 아미노산 길이이고, 일부 실시양태에서, 적어도 70 아미노산 길이이다. 본원에서 사용하는 용어 "유사체"는 적합한 결합 조건 하에서, 표적에 특이적으로 결합하고, 추론된 아미노산 서열의 일부와 실질적으로 동일한 적어도 25 아미노산의 절편으로 구성된 폴리펩티드를 의미한다. 전형적으로, 폴리펩티드 유사체는 천연 발생 서열에 대해 보존성 아미노산 치환(또는 부가 또는 결실)을 포함한다. 유사체는 전형적으로 적어도 20 아미노산 길이, 일부 실시양태에서, 적어도 50 아미노산 길이이거나 또는 이 보다 길고, 종종 전체 길이 천연 발생 폴리펩티드이기만 하면 된다.

[0382] 용어 "작용체"는 화학적 화합물, 화학적 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자, 또는 생물학적 재료에서 만든 추출물을 의미하고자 본원에서 사용된다.

[0383] 본원에서 사용하는 용어 "표지" 또는 "표지된"은 예를 들면, 방사성표지된 아미노산의 도입 또는 마킹된 아미딘에 의해 검출할 수 있는 바이오티닐 모이어티의 폴리펩티드(예를 들면, 광학 또는 열량측정 방법으로 검출할 수 있는 효소 활성 또는 형광발광 마커를 함유하는 스트렙타비딘)에 부착을 통한, 검출가능한 마커의 도입을 의미한다. 일정 상황에서, 표지 또는 마커는 치료제일 수도 있다. 폴리펩티드 및 당단백질을 표지화하는 다양한 방

법이 당분야에 알려져 있고 그것들을 사용할 수 있다. 폴리펩티드에 대한 표지의 예에는 제한없이, 다음의 것들을 포함한다: 방사성동위원소 또는 방사성핵종(예를 들면, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ³⁵S, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²⁵I, ¹³¹I), 형광발광성 표지(예를 들면, FITC, 로다민, 란타네 인광체), 효소 표지(예를 들면, 홀스래디쉬 퍼옥시다아제, p-갈락토시다아제, 루시퍼라아제, 알칼리 포스포타아제), 화학발광성, 바이오티닐 기, 2차 리포터에 의해 인식되는 예정된 폴리펩티드 에피토프(예를 들면, 루신 지퍼 쌍 서열, 2차 항체용 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그). 일부 실시양태에서, 표지는 잠재적인 입체 방해물 감소시키도록 다양한 길이의 스페이서 암에 의해 부착된다. 본원에서 사용되는 용어 "약학제 또는 약물"은 환자에게 적절하게 투여시 바람직한 치료 효과를 유도할 수 있는 화학적 화합물 또는 조성물을 의미한다.

[0384] 본원의 다른 화학 용어는 [McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco(1985))]에 예시된 바와 같이, 당분야의 통상적인 용법에 따라 사용된다.

[0385] 본원에서 사용하는 "실질적으로 순수"는 대상 종이 존재하는 우세한 종(즉, 몰 기준으로 조성물 중에 임의의 다른 개별 종보다 더 풍부하게 존재)임을 의미하고, 일부 실시양태에서, 실질적으로 정제된 분획은 대상 종이 존재하는 모든 거대분자 종의 적어도 약 50%(몰 기준)를 포함하는 경우의 조성물이다.

[0386] 대체로, 실질적으로 순수한 조성물은 조성물에 존재하는 모든 거대분자 종의 약 80% 이상, 일부 실시양태에서, 약 85%, 90%, 95%, 및 99% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상 종은 조성물이 본질적으로 단일한 거대분자 종으로 이루어지는 경우, 본질적으로 균질하게 정제된다(오염 종은 통상의 검출 방법에 의해 조성물에서 검출할 수 없음).

[0387] 용어 환자는 인간 및 수의학적 피험체를 포함한다.

[0388] 본원의 활성화가능한 항체는 소정 표적, 예를 들면, 인간 표적 단백질에 특이적으로 결합한다. 또한 본원에 기술된 활성화가능한 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 활성화가능한 항체를 포함한다.

[0389] 당분야의 숙련가는 단일클론 항체(예를 들면, 쥐과동물 단일클론 또는 인간화 항체)가 본원에 기술된 방법에서 사용되는 단일클론 항체와 동일한 특이성을 갖는지 여부를 후자가 전자에 결합하는 것을 전자가 방해하는지를 확인하여서, 과도한 실험없이, 결정하는 것이 가능함을 인식하게 된다. 시험되는 단일클론 항체가, 본원의 단일클론 항체에 의한 결합을 감소시킴으로서 확인시켜주는 바와 같이, 본원의 단일클론 항체와 경쟁하면, 2개의 단일클론 항체는 동일하거나, 또는 밀접하게 관련된 에피토프에 결합한다. 단일클론 항체가 본원의 단일클론 항체의 특이성을 갖는지 여부를 결정하는 방법은 본원의 단일클론 항체를 표적과 사전항온반응시킨 후 단일클론 항체를 부가하여서 그 시험되는 단일클론 항체가 표적에 결합하는 능력을 억제하는지 여부를 결정하는 것이다. 시험되는 단일클론 항체가 모든 가능성으로, 억제하면, 본원의 단일클론 항체와 동일하거나, 또는 기능적으로 균등한, 에피토프 특이성을 갖는다.

[0390] 다중특이적 활성화가능한 항체

[0391] 본원은 또한 다중특이적 활성화가능한 항체를 제공한다. 본원에서 제공하는 다중특이적 활성화가능한 항체는 2 이상의 상이한 항원 또는 에피토프를 인식하고, MM의 커플링이 그 표적에 결합하는 항원- 또는 에피토프-결합 도메인의 능력을 감소시키도록 다중특이적 항체의 적어도 하나의 항원- 또는 에피토프-결합 도메인에 연결된 적어도 하나의 마스킹 모이어티(MM)를 포함하는 다중특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, MM은 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 대한 기질로서 기능하는 절단성 모이어티(CM)를 통해서 다중특이적 항체의 항원- 또는 에피토프-결합 도메인에 커플링된다. 본원에 제공되는 활성화가능한 다중특이적 항체는 순환계에서 안정하고 정상, 즉 건강한 조직이 아닌 치료 및/또는 진단하려는 목적 부위에서 활성화되며, 활성화되면, 상응하는 미가질 다중특이적 항체와 적어도 비슷한 표적과의 결합성을 나타낸다.

[0392] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 면역-이펙터 세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체라고도 하는, 면역 이펙터 세포가 관여하도록 디자인된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 백혈구 관여 다중특이적 활성화가능한 항체라고도 하는, 백혈구가 관여하도록 디자인된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 본원에서 T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체라고도 하는, T 세포가 관여하도록 디자인된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 백혈구, 예컨대 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 골수성 단핵구 세포, 마크로파지, 및/또는 다른 면역 이펙터 세포 상에 표면 항원을 관여시킨다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 백혈구이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 NK 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 단핵 세포, 예컨대 골수성 단핵 세포이다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 본원에서 다중-항원 표적화 활성화가

능한 항체라고도 하는, 1 이상의 표적 및/또는 1 이상의 에피토프에 결합하거나 또는 아니면 그와 상호작용하도록 디자인된다. 본원에서 사용하는 용어 "표적" 및 "항원"은 상호교환적으로 사용된다.

[0393] 일부 실시양태에서, 본원의 면역 이펙터 세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 면역 이펙터 세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하고, 여기서 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 면역 이펙터 세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 마스킹된다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1, 면역 이펙터 세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1, 면역 이펙터 세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착되고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 실시양태에서, 비면역 이펙터 세포 관여 항체는 암 표적화 항체이다. 일부 실시양태에서 비면역 세포 이펙터 항체는 IgG이다. 일부 실시양태에서 면역 이펙터 세포 관여 항체는 scFv이다. 일부 실시양태에서 표적화 항체(예를 들면, 비면역 세포 이펙터 항체)는 IgG이고 면역 이펙터 세포 관여 항체는 scFv이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 백혈구이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 NK 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 골수성 단핵 세포이다.

[0394] 일부 실시양태에서, 본원의 T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하고, 여기서 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 마스킹된다. 일부 실시양태에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 실시양태에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착되고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0395] 일부 실시양태에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하고, 여기서 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 마스킹된다. 일부 실시양태에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 실시양태에서, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 실시양태에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착되고, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0396] 일부 실시양태에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단

편 및 T-세포 관여 scFv를 포함하고, 여기서 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 마스킹된다. 일부 실시양태에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1의, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 실시양태에서, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 실시양태에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1의, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착되고, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0397] 면역 이펙터 세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체의 일부 실시양태에서, 하나의 항원은 전형적으로 종양 세포 또는 질환과 회합된 다른 세포 유형, 예컨대 제한없이 표 1에 열거된 임의의 표적, 예컨대, 제한없이, EGFR, erbB2, EpCAM, Jagged, PD-L1, B7H3, 또는 CD71(트랜스페린 수용체)의 표면 상에 존재하는 항원이고, 다른 항원은 전형적으로 T-세포, 자연 살해(NK) 세포, 골수성 단핵 세포, 마크로파지, 및/또는 다른 면역 이펙터 세포, 예컨대, 제한없이 B7-H4, BTLA, CD3, CD4, CD8, CD16a, CD25, CD27, CD28, CD32, CD56, CD137, CTLA-4, GITR, HVEM, ICOS, LAG3, NKG2D, OX40, PD-1, TIGIT, TIM3, 또는 VISTA의 표면 상에 존재하는 자극성 또는 억제성 수용체이다. 일부 실시양태에서, 항원은 T 세포 또는 NK 세포의 표면 상에 존재하는 자극성 수용체이고, 이러한 자극성 수용체의 예에는 제한없이, CD3, CD27, CD28, CD137(4-1BB라고도 함), GITR, HVEM, ICOS, NKG2D, 및 OX40이 포함된다. 일부 실시양태에서, 항원은 T-세포의 표면 상에 존재하는 억제성 수용체이고, 이러한 자극성 수용체의 예에는 제한없이, BTLA, CTLA-4, LAG3, PD-1, TIGIT, TIM3, 및 NK-발현된 KIR이 포함된다. T-세포 표면 항원에 특이성을 부여하는 항체 도메인은 또한 T-세포 수용체, NK-세포 수용체, 마크로파지 수용체, 및/또는 다른 면역 이펙터 세포 수용체, 예컨대, 제한없이 B7-1, B7-2, B7H3, PD-L1, PD-L2, 또는 TNFSF9에 결합하는 리간드 또는 리간드 도메인에 의해 치환될 수도 있다.

[0398] 본원의 일 실시양태는 다중특이적 활성화가능한 항체는 암 미세환경에서 활성화가능하고, 항체, 예를 들어 종양 표적 및 효현재 항체에 대한 IgG 또는 scFv, 예를 들어 활성화된 T 세포 또는 NK 세포의 표면 상에 발현된 공자극성 수용체에 대한, IgG 또는 scFv를 포함하고, 이때 암 표적 항체 및/또는 효현재 항체는 마스킹된다. 공자극성 수용체의 예에는 제한없이, CD27, CD137, GITR, HVEM, NKG2D, 및 OX40이 포함된다. 이러한 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 종양-회합된 프로테아제에 의해 활성화되면, 그들의 내생성 T 세포 항원 또는 NK-활성화 수용체를 통해 임의의 종양 항원에 반응하는 T 세포의 활성을 강화시키도록 종양-의존적 방식으로 T 세포 또는 NK 세포 발현된 공자극성 수용체를 효과적으로 가교하고 활성화시킨다. 이들 T 세포 또는 NK 세포 공자극성 수용체의 활성화-의존적 성질은 그들의 항원 특이성과 독립적으로 모든 T 세포를 활성화시키지 않고, 종양-특이적 T 세포에 대한 활성화된 다중특이적 활성화가능한 항체의 활성화에 집중된다. 일 실시양태에서, 적어도 다중특이적 활성화가능한 항체의 공자극성 수용체 항체는 다중특이적 활성화가능한 항체의 종양 표적-지정된 항체에 의해 인식되는 항원도 발현하지만, 그 활성화는 공수용체 관여의 결여에 의해 제한되는 조직에 존재할 수도 있는 자가-반응성 T 세포의 활성화를 방지하도록 마스킹된다.

[0399] 본원의 일 실시양태는 T 세포 과자극, 예컨대 제한없이 자가면역 질환 또는 염증성 질환 미세환경을 특징으로 하는 질환에서 활성화가능한 다중특이적 활성화가능한 항체이다. 이러한 다중특이적 활성화가능한 항체는 항체, 예를 들어 자가면역 또는 염증성 질환의 T 세포에 의해 표적화되는 조직에서 발현되는 표면 항원을 포함하는 표적에 대한 IgG 또는 scFv, 및 항체, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 표면 상에서 발현되는 억제성 수용체에 대한 IgG 또는 scFv를 포함하고, 여기서 질환 조직 표적 항체 및/또는 T 세포 억제성 수용체 항체 중 적어도 하나는 마스킹된다. 억제성 수용체의 예에는 제한없이, BTLA, CTLA-4, LAG3, PD-1, TIGIT, TIM3, 및 NK-발현된 KIR이 포함된다. 자가면역 질환에서 T 세포에 의해 표적화되는 조직 항원의 예에는 제한없이, 다발성 골수종의 미엘린 또는 신경 세포 상에 발현된 표면 항원 또는 제1형 당뇨병의 췌장 섬세포 상에 발현된 표면 항원이 포함된다. 이러한 실시양태에서, 자가면역 공격 또는 염증 하의 조직에 위치시 다중특이적 활성화가능한 항체는 그들의 내생성 TCR 또는 활성화 수용체를 통해서 임의의 질환 조직-표적화된 항원에 반응하는 자가반응성 T 세포의 활성을 억제하기 위해 T 세포 또는 NK 세포 억제성 수용체를 활성화시키고 공동관여한다. 일 실시양태에서, 적어도 하나 또는 다수의 항체는 역시 표적 항원이 발현될 수 있는 비질환 조직의 T 세포 반응의 억제를 방지하

도록 마스킹된다.

[0400] 일부 실시양태에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CD3 ϵ , 본원에서 CD3 ϵ 및 CD3 이라고도 함) scFv 및 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 이때 항-CD3 ϵ scFv 및/또는 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 마스킹된다. 일부 실시양태에서, CD3 ϵ scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 실시양태에서, CD3 ϵ scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착되고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0401] 일부 실시양태에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CD3 ϵ scFv 및 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 항-CD3 ϵ scFv 및/또는 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 마스킹된다. 일부 실시양태에서, CD3 ϵ scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 실시양태에서, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 실시양태에서, CD3 ϵ scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 결합하고, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0402] 일부 실시양태에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CD3 ϵ scFv 및 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 항-CD3 ϵ scFv 및/또는 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 마스킹된다. 일부 실시양태에서, CD3 ϵ scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 실시양태에서, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이, 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 실시양태에서, CD3 ϵ scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착되고, 암 표적화 항체 IgG 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0403] 일부 실시양태에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 OKT3에서 유래된 항-CD3 ϵ scFv를 포함하고, 여기서 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv 중 적어도 하나는 마스킹된다. 일부 실시양태에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 실시양태에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM1)에 부착되고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 마스킹 모이어티(MM2)에 부착된다.

- [0408] 일부 실시양태에서, 다중 항원 표적화 항체 및/또는 다중 항원 표적화 활성화가능한 항체는 제1 표적 및/또는 제1 에피토프에 결합하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 표적 및/또는 제2 에피토프에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 표적화 항체 및/또는 다중 항원 표적화 활성화가능한 항체는 2 이상의 상이한 표적에 결합한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 표적화 항체 및/또는 다중 항원 표적화 활성화가능한 항체는 동일한 표적 상의 2 이상의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 표적화 항체 및/또는 다중 항원 표적화 활성화가능한 항체는 2 이상의 상이한 표적의 조합 및 동일 표적 상의 2 이상의 상이한 에피토프에 결합된다.
- [0409] 일부 실시양태에서, IgG를 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체는 마스킹된 IgG 가변 도메인을 갖는다. 일부 실시양태에서, scFv를 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체는 마스킹된 scFv 도메인을 갖는다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인과 scFv 도메인 둘 모두를 가지며, 여기서 IgG 가변 도메인 중 적어도 하나는 마스킹 모이어티에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인과 scFv 도메인 둘 모두를 가지며, 여기서 scFv 도메인 중 적어도 하나는 마스킹 모이어티에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인과 scFv 도메인 둘 모두를 가지며, 여기서 IgG 가변 도메인 중 적어도 하나는 마스킹 모이어티에 커플링되고, scFv 도메인 중 적어도 하나는 마스킹 모이어티에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인 및 scFv 도메인 둘 모두를 가지며, 여기서 각각의 IgG 가변 도메인 및 scFv 도메인은 그 자체의 마스킹 모이어티에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 하나의 항체 도메인은 표적 항원에 대한 특이성을 가지며 다른 항체 도메인은 T-세포 표면 항원에 대한 특이성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 하나의 항체 도메인은 표적 항원에 대한 특이성을 가지며 다른 항체 도메인은 다른 표적 항원에 대한 특이성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체 중 하나의 항체 도메인은 표적 항원의 에피토프에 대한 특이성을 가지며 다른 항체 도메인은 표적 항원의 다른 에피토프에 대한 특이성을 갖는다.
- [0410] 다중특이적 활성화가능한 항체에서, scFv는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄의 카르복실 말단, IgG 활성화가능한 항체의 경쇄의 카르복실 말단, 또는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄 및 경쇄 둘 모두의 카르복실 말단에 융합될 수 있다. 다중특이적 활성화가능한 항체에서, scFv는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄의 아미노 말단, IgG 활성화가능한 항체의 경쇄의 아미노 말단, 또는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄 및 경쇄 둘 모두의 아미노 말단에 융합될 수 있다. 다중특이적 활성화가능한 항체에서, scFv는 IgG 활성화가능한 항체의 1 이상의 카르복실 말단 및 1 이상의 아미노 말단의 임의의 조합에 융합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 절단성 모이어티(CM)에 연결된 마스킹 모이어티(MM)는 IgG의 항원 결합 도메인에 부착하여 마스킹한다. 일부 실시양태에서, 절단성 모이어티(CM)에 연결된 마스킹 모이어티(MM)는 적어도 하나의 scFv의 항원 결합 도메인에 부착하여 마스킹한다. 일부 실시양태에서, 절단성 모이어티(CM)에 연결된 마스킹 모이어티(MM)는 IgG의 항원 결합 도메인에 부착하여 마스킹하고 절단성 모이어티(CM)에 연결된 마스킹 모이어티(MM)는 적어도 하나의 scFv의 항원 결합 도메인에 부착하여 마스킹한다.
- [0411] 본원은 제한없이 다음을 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체 구조의 예를 제공한다: (VL-CL)₂:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)₂;(VL-CL)₂:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂;(MM-L1-CM-L2-VL-CL)₂:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*)₂;(MM-L1-CM-L2-VL-CL)₂:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*)₂;(VL-CL)₂:(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL)₂:(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(MM-L1-CM-L2-VL-CL)₂:(VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(MM-L1-CM-L2-VL-CL)₂:(VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)₂:(VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂:(VH-CH1-CH2-CH3)₂;(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VL-CL)₂:(VH-CH1-CH2-CH3)₂;(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VL-CL)₂:(VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)₂:(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)₂:(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)₂:(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)₂:(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂:(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂:(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)₂:(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)₂:(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)₂:(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)₂:(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)₂:(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂;(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)₂:(VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-

CH2-CH3)₂; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂; (VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂; 또는 (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂; (VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂, 여기서 VL 및 VH는 IgG에 포함된, 제1 특이성의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 나타내고; VL* 및 VH*는 scFv에 포함된, 제2 특이성의 가변 도메인을 나타내며; L1은 마스킹 모이어티(MM) 및 절단성 모이어티(CM)를 연결하는 링커 펩티드이고; L2는 절단성 모이어티(CM), 및 항체를 연결하는 링커 펩티드이며; L3은 scFv의 가변 도메인을 연결하는 링커 펩티드이고; L4는 제2 특이성 항체에 제2 특이성 항체를 연결하는 링커 펩티드이며; CL은 경쇄 불변 도메인이고; CH1, CH2, CH3은 중쇄 불변 도메인이다. 제1 및 제2 특이성은 임의의 항원 또는 에피토프에 대한 것이다.

[0412] T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체의 일부 실시양태에서, 하나의 항원은 전형적으로 종양 세포 또는 질환과 회합된 다른 세포 유형의 표면 상에 존재하는 항체이고, 예컨대 제한없이, 표 1에 열거된 임의의 표적, 예컨대 제한없이, EGFR, erbB2, EpCAM, Jagged, PD-L1, B7H3, 또는 CD71(트랜스페린 수용체)이고, 다른 항원은 전형적으로, T-세포, 자연 살해(NK) 세포, 골수성 단핵 세포, 마크로파지, 및/또는 다른 면역 이펙터 세포의 표면 상에 존재하는 자극성(본원에서는 활성화라고도 함) 또는 억제성 수용체이며, 예컨대 제한없이 B7-H4, BTLA, CD3, CD4, CD8, CD16a, CD25, CD27, CD28, CD32, CD56, CD137(TNFRSF9라고도 함), CTLA-4, GITR, HVEM, ICOS, LAG3, NKG2D, OX40, PD-1, TIGIT, TIM3, 또는 VISTA이다. T 세포 표면 항원에 대한 특이성을 부여하는 항체 도메인은 또한 T-세포 수용체, NK-세포 수용체, 마크로파지 수용체, 및/또는 면역 이펙터 세포 수용체, 예컨대, 제한없이 B7-1, B7-2, B7H3, PD-L1, PD-L2, 또는 TNFSF9에 결합하는 리간드 또는 리간드 도메인에 의해 치환될 수 있다. 다중 항원 표적화 활성화가능한 항체의 일부 실시양태에서, 하나의 항원은 표 1에 열거된 표적 군에서 선택되고, 다른 항원은 표 1에 열거된 표적 군에서 선택된다.

[0413] 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 항-EGFR 항체이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 EGFR과의 결합에 특이적인 C225v5이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 EGFR과의 결합에 특이적인 C225이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 EGFR과의 결합에 특이적인 C225v4이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 EGFR과의 결합에 특이적인 C225v6이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 항-Jagged 항체이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 인간 및 마우스 Jagged 1 및 Jagged 2와의 결합에 특이적인 4D11이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 인간 및 마우스 Jagged 1 및 Jagged 2와의 결합에 특이적인 4D11v2이다.

[0414] 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 활성화가능한 항체의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, scFv(들)는 프로-scFv의 형태일 수 있다(예를 들면, WO 2009/025846, WO 2010/081173을 참조함).

[0415] 일부 실시양태에서, scFv는 CD3 ε 과의 결합에 특이적이고, CD3 ε 에 결합하는 항체 또는 이의 단편, 예를 들면, CH2527, FN18, H2C, OKT3, 2C11, UCHT1, 또는 V9이거나 또는 그로부터 유도된다. 일부 실시양태에서, scFv는 CTLA-4(본원에서는 CTLA 및 CTLA4라고 함)와의 결합에 특이적이다.

[0416] 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 scFv는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

```
GGSGGGSGSGGGSGGGSGGGGIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ
QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQYGSPLTF
GGGKVEIKRSGGSTITSYINVYTKLSSSGTQVQLVQTGGGVVQVQGRSLRLSCAASGSTFS
SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDT
```

[0417] AVYYCATNSLYWYFDLWGRGTLVTVSSAS (서열번호 510)

[0418] 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 scFv는 서열번호 510의 아미노산 서열과 동일성이 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상인 아미노산 서열을 포함한다.

[0419] 일부 실시양태에서, 항-CD3e scFv는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

```
GGSGGGSGSGGGSGGGSGGGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVK
QRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSLTSSEDSAVYYCARY
YDDHYCLDYWGQTTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGQVQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSAS
SSVSYMNWYQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSLTISGMEAEADAATYYC
```

[0420] QQWSSNPFTFGSGTKLEINR (서열번호 511)

[0421] 일부 실시양태에서, 항-CD3e scFv는 서열번호 511의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0422] 일부 실시양태에서, scFv는 1 이상의 T-세포, 1 이상의 NK-세포 및/또는 1 이상의 마크로파지와 결합에 특이

적이다. 일부 실시양태에서, scFv는 B7-H4, BTLA, CD3, CD4, CD8, CD16a, CD25, CD27, CD28, CD32, CD56, CD137, CTLA-4, GITR, HVEM, ICOS, LAG3, NKG2D, OX40, PD-1, TIGIT, TIM3, 또는 VISTA로 이루어진 군에서 선택된 표적과의 결합에 특이적이다.

[0423] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 또한 AB에 접합된 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 작용제는 치료제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 항신생물제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 독소 또는 이의 단편이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 링커를 통해 다중특이적 활성화가능한 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 적어도 하나의 MMP-절단성 기질 서열을 포함하는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 비절단성 링커이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이크로튜블 억제제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 핵산 손상제, 예컨대 DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단성 링커이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 표 4에 열거된 군에서 선택된 작용제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이탄시노이드 또는 마이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 두오카르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 피롤로벤조디아제핀이다.

[0424] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 또한 검출가능한 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.

[0425] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 천연적으로 1 이상의 디설피드 결합을 함유한다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 1 이상의 디설피드 결합을 포함하도록 조작될 수 있다.

[0426] 본원은 또한 본원에 기술한 다중특이적 활성화가능한 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 비롯하여, 이들 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 본원은 활성화가능한 항체의 발현을 일으키는 조건 하에서 세포를 배양하여 다중특이적 활성화가능한 항체를 제조하는 방법을 제공하고, 여기서 세포는 그러한 핵산 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포는 그러한 벡터를 포함한다.

[0427] 본원은 또한 (a) 활성화가능한 다중특이적 항체의 발현을 일으키는 조건 하에서 다중특이적 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양하는 단계, 및 (b) 다중특이적 활성화가능한 항체를 회수하는 단계에 의해서 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체를 제작하는 방법을 제공한다.

[0428] 본원은 또한 적어도 제1 표적 또는 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1) 및 제2 표적 또는 제2 에피토프에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 다중특이적 활성화가능한 항체 조성물을 제공하고, 여기서 적어도 AB1은 MM1의 커플링이 그 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록, 마스킹 모이어티(MM1)에 커플링되거나 또는 부착된다. 일부 실시양태에서, MM1은 프로테아제, 예를 들어 피힘체의 치료 부위 또는 진단 부위에서 AB1의 표적과 공동국재하는 프로테아제에 대한 기질을 포함하는 제1 절단성 모이어티(CM1) 서열을 통해 AB1에 커플링된다. 본원에서 제공하는 다중특이적 활성화가능한 항체는 순환계에서 안정하고, 정상, 즉 건강한 조직이 아닌 의도하는 요법 및/또는 진단 부위에서 활성화되고, 활성화되면, 상응하는, 미개질 다중특이적 항체와 적어도 비슷한 AB1의 표적에 대한 결합을 나타낸다.

[0429] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 MM1과 CM1 사이에 연결 펩티드를 포함한다.

[0430] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 CM1과 AB1 사이에 연결 펩티드를 포함한다.

[0431] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 일부분은 미절단 상태에서 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM1-LP1-CM1-LP2-AB1 또는 AB1-LP2-CM1-LP1-MM1. 일부 실시양태에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요는 없다.

[0432] 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 (GS)_n, (GGS)_n, (GSGGS)_n(서열번호 1) 및 (GGGS)_n(서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GGSG(서열번호 3), GGSGG(서열번호 4), GSGSG(서열번호 5), GSGGG(서

열번호 6), GGGSG(서열번호 7), 및 GSSSG(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

- [0433] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 적어도 제1 표적 및 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1) 및 제2 표적 또는 제2 에피토프에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB 각각은 독립적으로 단일클론 항체, 도메인 항체, 단쇄, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, scFv, scAb, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 및 단일 도메인 경쇄 항체로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB 각각은 설치류 (예를 들면, 마우스 또는 래트), 키메라, 인간화 또는 완전한 인간 단일클론 항체이다.
- [0434] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB는 각각이 그 상응하는 표적 또는 에피토프와의 결합에 대한 평형 해리 상수가 약 100 nM 또는 이 이하이다.
- [0435] 일부 실시양태에서, MM1은, 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 큰, 그 상응하는 AB와의 결합에 대한 평형 해리 상수를 갖는다.
- [0436] 일부 실시양태에서, MM1은, 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 크지 않은, 그 상응하는 AB와의 결합에 대한 평형 해리 상수를 갖는다.
- [0437] 일부 실시양태에서, MM1은 다중특이적 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우 상응하는 표적 또는 에피토프와의 결합에 대해 그 상응하는 AB를 방해하거나 또는 이와 경쟁하지 않는다.
- [0438] 일부 실시양태에서, MM1은 길이가 약 2 내지 40 아미노산인 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체 중 MM 각각은 40개 이하의 아미노산 길이의 폴리펩티드이다.
- [0439] 일부 실시양태에서, MM1은 상응하는 AB의 표적과 다른 폴리펩티드 서열을 갖는다.
- [0440] 일부 실시양태에서, MM1은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 동일성이 50%를 넘지 않는 폴리펩티드 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, MM1은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 동일성이 25%를 넘지 않는 폴리펩티드 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, MM1은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 동일성이 10%를 넘지 않는 폴리펩티드 서열을 갖는다.
- [0441] 일부 실시양태에서, MM1의 커플링은 MM1과 커플링 시 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수 (K_d)가 MM1과 커플링되지 않은 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 20배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0442] 일부 실시양태에서, MM1의 커플링은 MM1과 커플링 시 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수 (K_d)가 MM1과 커플링되지 않은 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 40배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0443] 일부 실시양태에서, MM1의 커플링은 MM1과 커플링 시 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수 (K_d)가 MM1과 커플링되지 않은 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 100배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0444] 일부 실시양태에서, MM1의 커플링은 MM1과 커플링 시 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수 (K_d)가 MM1과 커플링되지 않은 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 1000배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0445] 일부 실시양태에서, MM1의 커플링은 MM1과 커플링 시 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수 (K_d)가 MM1과 커플링되지 않은 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 10,000배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0446] 일부 실시양태에서, MM1은 본원에 개시된 MM에서 선택된 아미노산 서열이다.
- [0447] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 적어도 다중특이적 활성화가능한 항체가 미절단 상태인 경우 그 표적에 대한 AB2의 결합을 억제하는 제2 마스킹 모이어티(MM2), 및 AB2에 커플링된 제2 절단성 모이어티(CM2)를 포함하고, 여기서 CM2는 제2 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, CM2는 길이가 15 아미노산을 넘지 않는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 제2 프로테아제는 조직에서 제2 표적 또는 에피토프와 공동국재하는 제2 프로테아제이고, 제2 프로테아제는 다중특이적 활성화가능한 항체가 제2

프로테아제에 노출시 다중특이적 활성화가능한 항체의 CM2를 절단한다. 일부 실시양태에서, 제1 프로테아제 및 제2 프로테아제는 조직에서 제1 표적 또는 에피토프 및 제2 표적 또는 에피토프와 공동국재한다. 일부 실시양태에서, 제1 프로테아제 및 제2 프로테아제는 동일한 프로테아제이다. 일부 실시양태에서, CM1 및 CM2는 동일 프로테아제에 대한 상이한 기질이다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 표 7에 도시한 것들로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 프로테아제 및 제2 프로테아제는 상이한 프로테아제이다. 일부 실시양태에서, 제1 프로테아제 및 제2 프로테아제는 표 7에 도시한 것들로 이루어진 군에서 선택된 상이한 프로테아제이다.

- [0448] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 MM, 예를 들면, MM1 및 적어도 MM2는, 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 큰, 그 상응하는 AB와의 결합에 대한 평형 해리 상수를 갖는다.
- [0449] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 MM은, 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 크지 않은, 그 상응하는 AB와의 결합에 대한 평형 해리 상수를 갖는다.
- [0450] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 MM은 다중특이적 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우 상응하는 표적 또는 에피토프와의 결합에 대해 그 상응하는 AB를 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않는다.
- [0451] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 MM은 길이가 약 2 내지 40 아미노산인 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 MM은 40개 이하의 아미노산 길이의 폴리펩티드이다.
- [0452] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 MM은 상응하는 AB의 표적과는 상이한 폴리펩티드 서열을 갖는다.
- [0453] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 MM은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 동일성이 50%를 넘지 않는 폴리펩티드 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 MM은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 동일성이 25%를 넘지 않는 폴리펩티드 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 MM은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 동일성이 10%를 넘지 않는 폴리펩티드 서열을 갖는다.
- [0454] 일부 실시양태에서, 각각의 MM의 커플링은 MM과 커플링시 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 20배 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0455] 일부 실시양태에서, 각각의 MM의 커플링은 MM과 커플링시 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 40배 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0456] 일부 실시양태에서, 각각의 MM의 커플링은 MM과 커플링시 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 100배 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0457] 일부 실시양태에서, 각각의 MM의 커플링은 MM과 커플링시 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 1000배 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0458] 일부 실시양태에서, 각각의 MM의 커플링은 MM과 커플링시 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 10,000배 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0459] 일부 실시양태에서, 각각의 MM은 본원에 개시된 MM에서 선택된 아미노산 서열이다.
- [0460] 일부 실시양태에서, CM1 및/또는 CM2 중 적어도 하나는 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 의해 절단된다. 일부 실시양태에서, CM1 및/또는 CM2 중 적어도 하나는 ISSGLLSS(서열번호 14); QNQLRMA(서열번호 15); AQNLGMV(서열번호 16); STFPFGMF(서열번호 17); PVGYTSSL(서열번호 18); DWLYWPGI(서열번호 19); MIAPVAYR(서열번호 20); RPSPMWAY(서열번호 21); WATPRPMR(서열번호 22); FRLLDWQW(서열번호 23); LKAAPRWA(서열번호 24); GPShLVLT(서열번호 25); LPGAISPW(서열번호 26); MGLFSEAG(서열번호 27);

SPLPLRVP(서열번호 28); RMHLRSLG(서열번호 29); LAAPLGLL(서열번호 30); AVGLLAPP(서열번호 31); LLAPSHRA(서열번호 32); PAGLWLDP(서열번호 33); 및 ISSGLSS(서열번호 159)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

- [0461] 일부 실시양태에서, CM1 및/또는 CM2 중 적어도 하나는 서열번호 364-370, 379-393, 402-409, 420-424, 434, 435, 450-452, 457, 470-472, 474, 및 483으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0462] 일부 실시양태에서, CM1 및/또는 CM2 중 적어도 하나는 서열번호 328, 336-339, 및 348-351로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0463] 일부 실시양태에서, 제1 절단성 모이어티(CM1) 서열을 절단하는 프로테아제는 조직에서 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB1의 표적과 공동국재하고, 프로테아제는 다중특이적 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출시 다중특이적 활성화가능한 항체의 CM1을 절단한다.
- [0464] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 1 보다 많은 절단성 모이어티 서열을 포함하고, 적어도 하나의 절단성 모이어티 서열을 절단하는 프로테아제는 조직 내에서 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB 영역 중 적어도 하나의 표적과 공동국재하고, 프로테아제는 다중특이적 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출시 다중특이적 활성화가능한 항체의 CM을 절단한다.
- [0465] 일부 실시양태에서, 각각의 CM, 예를 들면, CM1 및 적어도 CM2는 미절단 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 2배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되도록 하고, 그에 반해 절단 상태에서, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체 중에 위치된다.
- [0466] 일부 실시양태에서, 각각의 CM, 예를 들면, CM1 및 적어도 CM2는 미절단 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 3배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되도록 하고, 그에 반해 절단 상태에서 AB가 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체 내에 위치된다.
- [0467] 일부 실시양태에서, 각각의 CM, 예를 들면, CM1 및 적어도 CM2는 미절단 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 4배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되도록 하고, 그에 반해 절단 상태에서 AB가 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체 내에 위치된다.
- [0468] 일부 실시양태에서, 각각의 CM, 예를 들면, CM1 및 적어도 CM2는 미절단 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 5배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되도록 하고, 그에 반해 절단 상태에서 AB가 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체 내에 위치된다.
- [0469] 일부 실시양태에서, 각각의 CM, 예를 들면, CM1 및 적어도 CM2는 미절단 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 10배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되도록 하고, 그에 반해 절단 상태에서 AB가 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체 내에 위치된다.
- [0470] 일부 실시양태에서, 각각의 CM, 예를 들면, CM1 및 적어도 CM2는 미절단 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 20배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되도록 하고, 그에 반해 절단 상태에서 AB가 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체 내에 위치된다.
- [0471] 일부 실시양태에서, 각각의 CM은 미절단 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 40배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되도록 하고, 그에 반해 절단 상태에서 AB가 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체 내에 위치된다.
- [0472] 일부 실시양태에서, 각각의 CM은 미절단 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 50배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되도록 하고, 그에 반해 절단 상태에서 AB가 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체 내에 위치된다.
- [0473] 일부 실시양태에서, 각각의 CM은 미절단 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항

체의 결합이 그 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 100배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소 되도록 하고, 그에 반해 절단 상태에서 AB가 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체 내에 위치된다.

[0474] 일부 실시양태에서, 각각의 CM은 미절단 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 200배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소 되도록 하고, 그에 반해 절단 상태에서 AB가 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체 내에 위치된다.

[0475] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 CM은 길이가 최대 15 아미노산인 폴리펩티드이다.

[0476] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 CM은 서열번호 14-33 및 159로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하고 다른 CM은 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 26)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 CM은 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 26)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 절단성 모이어티는 특이적 프로테아제, 예를 들어 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 표적과 공동국체하는 것으로 알려진 프로테아제와 사용하도록 선택된다. 예를 들어, 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체에 사용하기 적합한 절단성 모이어티는 적어도 프로테아제 예컨대 우로키나아제, 레구마인, 및/또는 마트립타아제(본원에서 MT-SP1 또는 MTSP1이라고도 함)에 의해 절단된다. 일부 실시양태에서, 적합한 절단성 모이어티는 다음의 서열 중 적어도 하나를 포함한다: TGRGPSWV (서열번호 34); SARGPSRW (서열번호 35); TARGPSFK (서열번호 36); LSGRSDNH (서열번호 37); GGWHTGRN (서열번호 38); HTGRSGAL (서열번호 39); PLTGRSGG (서열번호 40); AARGPAIH (서열번호 41); RGPANPM (서열번호 42); SSRGPAYL (서열번호 43); RGPATPEvi (서열번호 44); RGA (서열번호 45); GGQPSGMWGW (서열번호 46); FPRPLGITGL (서열번호 47); VHMPGLGLP (서열번호 48); SPLTGRSG (서열번호 49); SAGFSLPA (서열번호 126); LAPLGLQRR (서열번호 50); SGGPLGVR (서열번호 51); 및/또는 PLGL (서열번호 52).

[0477] 일부 실시양태에서, 하나의 CM은 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 대한 기질이고 다중특이적 활성화가능한 항체의 다른 CM은 표 7에 도시된 것들로 이루어진 군에서 선택된 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 uPA, 레구마인, 마트립타아제, ADAM17, BMP-1, TMPRSS3, TMPRSS4, 호중구 엘라스타아제, MMP-7, MMP-9, MMP-12, MMP-13, 및 MMP-14로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 카텝신, 예컨대, 제한없이 카텝신 S이다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 CM은 uPA(우로키나아제 플라스미노겐 활성인자), 레구마인 및 마트립타아제로 이루어진 군에서 선택된 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 uPA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 레구마인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 마트립타아제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로테아제는 매트릭스 메탈로 프로테이나제(MMP)를 포함한다.

[0478] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 CM은 적어도 2 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, 각각의 프로테아제는 표 7에 도시한 것들로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 CM은 적어도 2 프로테아제에 대한 기질이고, 여기서 프로테아제 중 하나는 uPA, 레구마인 및 마트립타아제로 이루어진 군에서 선택되고 다른 프로테아제는 표 7에 도시한 것들로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 CM은 uPA, 레구마인 및 마트립타아제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 2 프로테아제에 대한 기질이다.

[0479] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 적어도 제1 CM(CM1) 및 제2 CM(CM2)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1 및 CM2는 AB에 MM을 연결하는 단일한 절단성 링커의 부분이다. 일부 실시양태에서, CM1은 AB1에 MM1을 연결하는 절단성 링커의 부분이고, CM2는 AB2에 MM2를 연결하는 개별 절단성 링커의 부분이다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 2 보다 많은 CM을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 다중특이적 활성화가능한 항체는 2 보다 많은 CM 및 2 보다 많은 MM을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1 및 CM2는 15 아미노산을 넘지 않는 길이의 각각의 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 제1 CM 및 제2 CM 중 적어도 하나는 표 7에 열거한 것들로 이루어진 군에서 선택된 프로테아제에 대한 기질로 작용하는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 제1 CM 및 제2 CM 중 적어도 하나는 uPA, 레구마인, 및 마트립타아제로 이루어진 군에서 선택된 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 제1 CM은 표적 조직 내 uPA, 레구마인, 및 마트립타아제로 이루어진 군에서 선택된 제1 절단체에 의해 절단되고, 제2 CM은 표적 조직의 제2 절단체에 의해 절단된다. 일부 실시양태에서, 다른 프로테아제는 표 7에 열거된 것들로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 절단체 및 제2 절단체는 표 7에 열거된 것들로 이루어진 군에서 선택된 동일한 프로테아제이고, 제1 CM 및 제2 CM은 효소에 대한 상이한 기질이다. 일부 실시양태에서, 제1 절단체 및 제2 절단체는 uPA, 레구마인, 및 마트립타아제로 이루어진 군에서 선택된 동일한 프로테아제이고, 제1 CM 및 제2 CM은 효소에 대한 상

이한 기질이다. 일부 실시양태에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 표 7에 열거된 것들로 이루어진 군에서 선택되는 동일한 프로테아제이고, 제1 CM 및 제2 CM은 동일한 기질이다. 일부 실시양태에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 상이한 프로테아제이다. 일부 실시양태에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 표 7에 도시한 것들로 이루어진 군에서 선택된 상이한 프로테아제이다. 일부 실시양태에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 표적 조직에서 공동국재한다. 일부 실시양태에서, 제1 CM 및 제2 CM은 표적 조직에서 적어도 하나의 절단제에 의해 절단된다.

[0480] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 활성화 또는 절단된 상태에서, 활성화된 다중특이적 활성화가능한 항체가 프로테아제가 CM을 절단한 후 LP2 및/또는 CM 서열 중 적어도 일부분을 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함하도록 프로테아제에 노출되고 그에 의해 절단된다.

[0481] 본원은 또한 적어도 표적에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 항체 단편(AB1) 및 제2 항체 또는 항체 단편(AB2)을 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는 조성물 및 방법을 제공하고, 여기서 적어도 다중특이적 활성화가능한 항체의 제1 AB는 그 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 마스킹 모이어티(MM1)에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 각각의 AB는 각각의 표적에 대한 그 상응하는 AB의 능력을 감소시키는 MM에 커플링된다. 예를 들어, 이특이적 활성화가능한 항체 실시양태에서, AB1은 그 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 제1 마스킹 모이어티(MM1)에 커플링되고, AB2는 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시키는 제2 마스킹 모이어티(MM2)에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 2보다 많은 AB 영역을 포함하며, 이러한 실시양태에서, AB1은 그의 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 제1 마스킹 모이어티(MM1)에 커플링되고, AB2는 그의 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키는 제2 마스킹 모이어티(MM2)에 커플링되며, AB3은 그 표적에 결합하는 AB3의 능력을 감소시키는 제3 마스킹 모이어티(MM3)에 커플링되고, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 AB에 대해 그러하다.

[0482] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 프로테아제에 대한 기질인 적어도 하나의 절단성 모이어티(CM)를 더 포함하고, 여기서 CM은 MM을 AB에 연결시킨다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 적어도 표적에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 항체 단편(AB1) 및 제2 항체 또는 항체 단편(AB2)을 포함하고, 여기서 적어도 다중특이적 활성화가능한 항체의 제1 AB는 제1 절단성 모이어티(CM1)를 통해서 그 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 마스킹 모이어티(MM1)에 커플링된다. 일부 이특이적 활성화가능한 항체 실시양태에서, AB1은 CM1을 통해 MM1에 커플링되고, AB2는 그 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키는 제2 마스킹 모이어티(MM2)에 제2 절단성 모이어티(CM2)를 통해 커플링된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 2보다 많은 AB 영역을 포함하고, 이들 실시양태의 일부에서, AB1은 CM1을 통해 MM1에 커플링되고, AB2는 CM2를 통해 MM2에 커플링되고, AB3은 그 표적에 결합하는 AB3의 능력을 감소시키는 제3 마스킹 모이어티(MM3)에 제2 절단성 모이어티(CM3)를 통해 커플링되면, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각 AB에 대해 그러하다.

[0483] 비결합 입체 모이어티 또는 비결합 입체 모이어티에 대한 결합 파트너를 갖는 활성화가능한 항체

[0484] 본원은 또한 비결합 입체 모이어티(NB) 또는 비결합 입체 모이어티에 대한 결합 파트너(BP)를 포함하는 활성화가능한 항체를 제공하고, 여기서 BP는 활성화가능한 항체에 NB를 동원하거나 또는 아니면 끌어들인다. 본원에서 제공하는 활성화가능한 항체는 예를 들어, 비결합 입체 모이어티(NB), 절단성 링커(CL) 및 표적에 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체; 비결합 입체 모이어티에 대한 결합 파트너(BP), CL 및 AB를 포함하는 활성화가능한 항체; 및 NB를 동원한 BP, CL 및 표적에 결합하는 AB를 포함하는 활성화가능한 항체를 포함한다. NB가 활성화가능한 항체의 AB 및 CL에 공유 연결되거나 또는 활성화가능한 항체의 AB 및 CL에 공유 연결된 BP와 상호작용하여 회합된 활성화가능한 항체는 본원에서 "NB-함유 활성화가능한 항체"라고 한다. 활성화가능하거나 또는 전환가능하다는 것은 활성화가능한 항체는 이 활성화가능한 항체가 억제되거나, 마스킹되거나 또는 미절단 상태(즉, 제1 입체형태)인 경우에 표적에 결합하는 제1 수준을 나타내고, 활성화가능한 항체가 비억제되고/되거나, 비마스킹되고/되거나 절단 상태(즉, 제2 입체형태, 즉 활성화된 항체)인 경우 표적에 결합하는 제2 수준을 나타낸다는 것을 의미하고, 여기서 표적 결합의 제2 수준은 표적 결합의 제1 수준보다 크다. 활성화가능한 항체 조성물은 통상의 항체 치료제와 비교하여 증가된 생체이용률 및 보다 호의적인 생체분포성을 나타낼 수 있다.

[0485] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB가 마스킹되지 않았거나 그 부위에서의 결합이 억제되지 않으면 미치료 부위 및/또는 미진단 부위의 결합으로 인해 야기될 수 있는 독성 및/또는 부작용이 감소되도록 제공된다.

[0486] 일 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 비결합 입체 모이어티(NB); 절단성 링커(CL); 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 여기서 NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드이고; CL

은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이며; CL은 미절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고 절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않도록 위치되며; NB는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는다. 본원 전반에서 사용되는 용어 폴리펩티드는 거대 폴리펩티드, 전체길이 단백질 및 이의 단편을 포함하여, 적어도 2 아미노산 잔기를 포함하는 임의의 폴리펩티드를 의미하고, 용어 폴리펩티드는 단일 사슬 폴리펩티드에 국한되지 않고, 복수-유닛, 예를 들어 복수 사슬 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 폴리펩티드가 보다 짧은 길이, 예를 들어 총 50 아미노산 미만인 경우, 용어 펩티드 및 폴리펩티드는 상호교환적으로 사용되고, 폴리펩티드가 보다 긴 길이인 경우, 예를 들어 50 아미노산 또는 그 이상인 경우, 용어 폴리펩티드 및 단백질은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0487] 일 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 미결합 입체 모이어티(NB); 절단성 링커(CL); 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 여기서 (i) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드를 포함하고; (ii) CL은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 길이가 최대 50 아미노산인 폴리펩티드이며; (iii) CL은 미절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고 절단 상태에서, NB가 표적에 대한 Ab의 결합을 방해하지 않도록 위치되며; (iv) NB는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는다. 예를 들어, CL은 최대 15 아미노산의 길이, 최대 20 아미노산의 길이, 최대 20 아미노산의 길이, 최대 25 아미노산의 길이, 최대 30 아미노산의 길이, 최대 35 아미노산의 길이, 최대 40 아미노산의 길이, 최대 45 아미노산의 길이, 최대 50 아미노산의 길이, 10-50 아미노산 범위의 길이, 15-50 아미노산 범위의 길이, 20-50 아미노산 범위의 길이, 25-50 아미노산 범위의 길이, 30-50 아미노산 범위의 길이, 35-50 아미노산 범위의 길이, 40-50 아미노산 범위의 길이, 45-50 아미노산 범위의 길이, 10-40 아미노산 범위의 길이, 15-40 아미노산 범위의 길이, 20-40 아미노산 범위의 길이, 25-40 아미노산 범위의 길이, 30-40 아미노산 범위의 길이, 35-40 아미노산 범위의 길이, 10-30 아미노산 범위의 길이, 15-30 아미노산 범위의 길이, 20-30 아미노산 범위의 길이, 25-30 아미노산 범위의 길이, 10-20 아미노산 범위의 길이, 또는 10-15 아미노산 범위의 길이를 갖는다.

[0488] 일 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 미결합 입체 모이어티(NB); 절단성 링커(CL); 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 여기서 (i) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드를 포함하고; (ii) CL은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이며; (iii) CL은 미절단 상태에서, NB가 표적에 결합하는 AB의 결합을 방해하고 절단 상태에서, NB가 표적에 결합하는 AB의 결합을 방해하지 않도록 위치되며; (iv) NB는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않고; (v) 활성화가능한 항체는 미절단 상태에서 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: NB-CL-AB 또는 AB-CL-NB.

[0489] 일 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 미결합 입체 모이어티(NB); 절단성 링커(CL); 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 여기서 (i) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드를 포함하고; (ii) CL은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; (iii) CL은 미절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고 절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않도록 위치되며, 미절단된 활성화가능한 항체의 NB는 표적에 대한 AB의 능력을 표적에 대한 절단 AB의 능력과 비교하여 적어도 50%, 예를 들어 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100% 만큼 감소시키고; (iv) NB는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는다. 표적에 결합하는 AB의 능력 감소는 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 어세이 또는 시험관내 표적 이동 어세이 예컨대 PCT 공개 특허 출원 WO 2009/025846 및 WO 2010/081173에 기술된 바와 같은 어세이를 사용해 측정된다.

[0490] 일 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 미결합 입체 모이어티(NB)에 대한 결합 파트너(BP); 절단성 링커(CL); 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 여기서 BP는 그에 노출시 NB에 결합하는 폴리펩티드이고; NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않으며; CL은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; CL은 NB가 존재하는 미절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고 절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않으며 BP는 표적에 대한 Ab의 결합을 방해하지 않도록 위치되고; NB 및 BP는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는다. 이러한 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체의 BP는 경우에 따라 NB에 결합된다. 일 실시양태에서, NB는 생체내에서 활성화가능한 항체의 BP에 의해 동원된다.

[0491] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 조성물로 제제화된다. 이들 실시양태의 일부에서, 조성물은 또한 NB를 포함하고, 여기서 NB는 BP, CL 및 AB를 포함하는 활성화가능한 항체와 함께 제제화된다. 이러한 실시양태의 일부 예에서, BP는 알부민 결합 펩티드, 피브리노겐 결합 펩티드, 피브로넥틴 결합펩티드, 헤모글로불린 결합 펩티드, 트랜스페린 결합 펩티드, 면역글로불린 도메인 결합 펩티드, 및 다

른 혈청 단백질 결합 펩티드로 이루어진 군에서 선택된다.

- [0492] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, NB는 가용성, 구형 단백질이다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, NB는 혈류에서 순환하는 단백질이다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, NB는 알부민, 피브리노겐, 피브로넥틴, 헤모글로빈, 트랜스페린, 면역글로불린 도메인, 및 다른 혈청 단백질로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0493] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, CL은 프로테아제에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 프로테아제는 조직에서 공동국재하고, 프로테아제는 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출시 활성화가능한 항체의 CL을 절단한다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, CL은 길이가 최대 50 아미노산인 폴리펩티드이다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, CL은 최대 15 아미노산의 길이, 예를 들면, 3 아미노산 길이, 4 아미노산 길이, 5 아미노산 길이, 6 아미노산 길이, 7 아미노산 길이, 8 아미노산 길이, 9 아미노산 길이, 10 아미노산 길이, 11 아미노산 길이, 12 아미노산 길이, 13 아미노산 길이, 14 아미노산 길이, 또는 15 아미노산 길이를 갖는 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이다.
- [0494] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 미절단 상태에서 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: NB-CL-AB, AB-CL-NB, BP-CL-AB 또는 AB-CL-BP. 활성화가능한 항체가 BP를 포함하고 활성화가능한 항체가 상응하는 NB 존재하에 있는 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 미절단 상태에서 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: NB:BP-CM-AB 또는 AB-CM-BP:NB, 여기서 ":"은 NB와 BP간의 상호작용, 예를 들면 결합을 의미한다.
- [0495] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 소정 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 단일클론 항체, 도메인 항체, 단쇄, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, scFv, scab, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 또는 단일 도메인 경쇄 항체이다. 일부 실시양태에서, 표적에 결합하는 이러한 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 마우스, 다른 설치류, 키메라, 인간화 또는 완전한 인간 단일클론 항체이다.
- [0496] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 본원에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 본원에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 본원에 제시된 아미노산 서열과의 동일성이 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상인 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역, 및 본원에 제시된 아미노산 서열과 동일성이 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상인 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역의 조합을 포함한다.
- [0497] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 또한 AB에 접합된 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 작용제는 치료제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 항신생물체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 독소 또는 이의 단편이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단성 링커이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 비절단성 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 표 3에 열거된 군에서 선택된 작용제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이크로튜불 억제제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 핵산 손상제, 예컨대 DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이탄시노이드 또는 마이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 두오카르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 피롤로벤조디아제핀이다.
- [0498] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 모이어티를 또한 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.
- [0499] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 또한 스페이서를 포함한다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 또한 신호 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 스페이서를 통해 활성화가능한 항체에 접합된다. 임의의 이들 활성화가능한 항체

실시양태의 일부 예에서, 스페이서는 활성화가능한 항체의 MM에 직접 연결된다.

[0500] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체보다 길며; 예를 들면, 활성화가능한 항체의 pK는 상응하는 항체보다 길다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체와 유사하다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 15일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 12일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 11일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 10일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 9일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 8일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 7일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 6일이다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 5일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 4일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 3일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 2일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 24시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 20시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 18시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 16시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 14시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 12시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 10시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 8시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 6시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 4시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 3시간이다.

[0501] 본원은 임의의 이들 활성화가능한 항체를 코딩하는 단리된 분자를 비롯하여, 이들 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 본원은 활성화가능한 항체의 발현을 일으키는 조건 하에서 세포를 배양하여 활성화가능한 항체를 제조하는 방법을 제공하고, 여기서 세포는 이러한 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포는 이러한 벡터를 포함한다.

[0502] 표적에 대한 NB-함유 활성화가능한 항체의 해리 상수(K_d)는 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 경우 표적에 대한 AB의 K_d 보다 크다. 표적에 대한 NB-함유 활성화가능한 항체의 해리 상수(K_d)는 표적에 대한 부모 AB의 K_d 보다 크다. 예를 들면, 표적에 대한 NB-함유 활성화가능한 항체의 K_d 는 표적에 대한 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 경우 AB의 K_d 또는 부모 AB의 K_d 보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000배 또는 그 이상, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 100,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배 크다. 반대로, 표적에 대한 NB-함유 활성화가능한 항체의 결합 친화성은 표적에 대한 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 경우의 AB의 결합 친화성보다 낮거나 또는 표적에 대한 부모 AB의 결합 친화성보다 낮다. 예를 들어, 표적에 대한 NB-함유 활성화가능한 항체의 결합 친화성은 표적에 대한 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않을 경우 AB의 결합 친화성 또는 표적에 대한 부모 AB의 결합 친화성보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000배 또는 그 이상, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 100,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배 낮다.

[0503] NB-함유 활성화가능한 항체가 표적 존재하에 있을 경우, 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 NB 또는 NB:BP와 회합하지 않은 경우 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. NB-함유 활성화가능한 항체가 표적 존재 하에 있는 경우, 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 표적에 대한 부모 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. 표적에 대한 NB 또는 NB:BP와 회합하지 않은 AB의 결합 또는 부모 AB의 결합과 비교하여, 표

적에 결합하는 NB-함유 활성화가능한 항체의 능력은 시험관내 및/또는 생체내에서 측정시, 예를 들어 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 28, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 또는 96시간, 또는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 또는 180일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 또는 그 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 심지어 100% 만큼 감소된다.

[0504] NB-함유 활성화가능한 항체가 표적 존재하에 있지만 개질제(예를 들어 프로테아제 또는 다른 효소)는 존재하지 않는 경우, 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 NB 또는 NB:BP와 회합하지 않은 경우 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. NB-함유 활성화가능한 항체가 표적 존재 하에 있지만 개질제(예를 들어, 프로테아제, 다른 효소, 환원제, 또는 빛)는 존재하지 않는 경우, 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 표적에 대한 부모 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. 표적에 대한 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 AB의 결합 또는 부모 AB의 결합과 비교하여, 표적에 결합하는 NB-함유 활성화가능한 항체의 능력은 시험관 내 및/또는 생체 내에서 측정시 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 28, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 또는 96시간, 또는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 또는 180일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 또는 그 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 심지어 100% 만큼 감소된다.

[0505] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체 접합체가 생성되도록 AB에 접합된 작용제를 포함한다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 실시양태에서, 작용제는 치료제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 진단제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 검출가능한 마커이다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 실시양태에서, 작용제는 항신생물제이다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 실시양태에서, 작용제는 독소 또는 이의 단편이다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 실시양태에서, 작용제는 링커를 통해 AB에 접합된다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 실시양태에서, 링커는 절단성 링커이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 미절단성 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이크로튜블 억제제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 핵산 손상제, 예컨대 DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 표 3에 열거된 군에서 선택된 작용제이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 마이탄시노이드 또는 마이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 두오카르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 피롤로벤조디아제핀이다.

[0506] 임의의 이들 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 이중-표적 결합 활성화가능한 항체이다. 이러한 이중 표적 결합 활성화가능한 항체는 같거나 또는 다른 표적에 결합할 수 있는 2 AB를 함유한다. 특정 실시양태에서, 이중-표적화 활성화가능한 항체는 이특이적 항체 또는 항체 단편을 함유한다.

[0507] 이중 표적 결합 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체의 AB에 결합할 수 있는 하나 또는 2개의 표적과 함께 표적 조직에 공동국재하는 절단제에 의한 CL 절단성을 갖도록 디자인된다. 동일하거나 또는 상이한 표적에 대해 1 보다 많은 AB를 갖는 이중 표적 결합 활성화가능한 항체는 1 보다 많은 CL를 갖도록 디자인될 수 있고, 여기서 제1 CL은 제1 표적 조직의 절단제에 의해 절단가능하고 제2 CL은 제2 표적 조직의 절단제에 의해 절단가능하며, 활성화가능한 항체의 AB에 결합하는 1 이상의 표적이 존재한다. 일 실시양태에서, 제1 및 제2 표적 조직은 예를 들어 유기체의 상이한 부위에서 공간적으로 분리된다. 일 실시양태에서, 제1 및 제2 표적 조직은 일시적으로 분리된 동일 조직, 예를 들어 2회의 개별 시점에서 동일 조직이고, 예를 들어 제1 시점은 조직이 초기 중앙일때이고, 제2 시점은 조직이 후기 중앙일때이다.

[0508] 본원은 또한 본원에 기술한 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 본원은 또한 이들 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 본원에 기술된 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체의 발현이 일어나는 조건 하에서 세포를 배양하여 생성시키고, 여기서 세포는 이들 핵산 분자 또는 벡터를 포함한다.

[0509] 본원은 또한 활성화가능한 항체의 제작 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 이 방법은 (a) 활성화가능한 항체의 발현이 일어나는 조건 하에서 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양하는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 (i) 미결합 입체 모이어티(NB); (ii) 절단성 링커(CL); 및 (iii) 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하고, (1) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않고; (2) CL은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; (3) CL은 미절단 상태에서, NB가 표적에 대한

AB의 결합을 방해하고 절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 억제하지 않도록 위치되며; (4) NB는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는 것인 단계; 및 (b) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0510] 일부 실시양태에서, 이 방법은 (a) 활성화가능한 항체의 발현을 일으키는 조건 하에서 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양하는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 (i) 미결합 모이어티 (NB)에 대한 결합 파트너(BP); (ii) 절단성 링커(CL); 및 (iii) 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하고, (1) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않고; (2) CL은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; (3) CL은 NB 존재하에 미절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고 절단 상태에서 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않고 BP는 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않도록 위치되고; (4) NB 및 BP는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는 것인 단계; 및 (b) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계를 포함한다. 이러한 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체의 BP는 NB에 결합된다.

[0511] 활성화가능한 항체 및 접합된 활성화가능한 항체의 용도

[0512] 본원에 따른 치료 독립체의 투여는 개선된 이송, 전달, 내성 등을 제공하도록 제제에 도입되는 적합한 담체, 부형제, 및 다른 작용제와 함께 투여됨을 이해한다. 다수의 적합한 제제는 모든 제약 화학에 알려진 처방서에서 확인할 수 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences(15th ed, Mack Publishing Company, Easton, PA(1975)), 이중 특히 Blaug, Seymour의 87장을 참조한다. 이들 제제는 예를 들어 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포체(예컨대 Lipofectin™), DNA 접합체, 무수 흡착 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀션 카르보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 겔, 및 카르보왁스를 함유하는 반고체 혼합물을 포함한다. 임의의 상기 혼합물들은 본원에 따른 치료 및 요법에 적합할 수 있고, 단 제제 내 활성 성분은 제제에 의해 불활성화되지 않으며 제제는 투여 경로에 대해 생리학적으로 상용성이고 내성이다. 예를 들어, 다음의 문헌들 및 제약 화학에서 잘 알려진 제제, 부형제 및 담체와 관련된 추가 정보에 관한 문헌의 참조문헌들을 참조한다: Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol Pharmacol. 32(2):210-8(2000), Wang W. "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals." Int. J. Pharm. 203(1-2):1-60(2000), Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." J Pharm Sci.89(8):967-78(2000), Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA J Pharm Sci Technol. 52:238-311(1998).

[0513] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 포함하는 본원의 치료 제제는 비정상 표적 발현 및/또는 활성화 관련된 질환 또는 질병을 예방하거나, 치료하거나 또는 완화시키는데 사용된다. 예를 들어, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 포함하는 본원의 치료 제제는 염증, 염증성 질병, 자가면역 질환 및/또는 암 또는 다른 신생물성 병태를 치료하거나 또는 완화시키는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 암은 표적이 발현되는 고형 종양 또는 혈액학적 악성종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 표적이 발현되는 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 표적이 발현되는 혈액학적 악성종양이다. 일부 실시양태에서, 표적은 실질(예를 들면, 암에서, 흔히 장기 또는 조직의 기능(들)을 수행하는 장기 또는 조직의 일부) 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 표적은 세포, 조직 또는 장기에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 표적은 기질(즉, 세포, 조직 또는 장기의 연결 지지 프레임워크) 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 표적은 골아세포 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 표적은 내피(맥관구조) 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 표적은 암 줄기 세포 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체가 접합된 작용제는 마이크로튜블 억제제이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체가 접합된 작용제는 핵산 손상제이다.

[0514] 예방, 완화 또는 치료의 효과는 표적 발현 및/또는 활성화, 예컨대 비정상적 표적 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 질병을 진단하거나 또는 치료하는 임의의 기지 방법과 연관시켜 결정한다. 피험체의 생존을 연장하거나 또는 피험체에서 표적 발현 및/또는 활성화, 예를 들면 비정상적인 표적 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 질병 진행의 지연은 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체가 임상적인 혜택을 부여함을 시사한다.

[0515] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물을 제조하는데 관련된 원리 및 고려사항을 비롯하여 성분 선택의 지침은 예를 들어, 문헌 [Remington : The Science And Practice Of Pharmacy 19th ed.(Alfonso R. Gennaro, et al., editors) Mack Pub. Co., Easton, Pa.: 1995; Drug Absorption Enhancement : Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994; and Peptide And Protein Drug

Delivery(Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, New York]을 참조한다 .

- [0516] 항체 단편을 사용하는 일부 실시양태에서, 표적 단백질의 결합 도메인에 특이적으로 결합하는 최소형 단편이 선택된다. 예를 들어, 항체의 가변-영역 서열을 기준으로, 표적 단백질 서열에 결합하는 능력을 보유하는 펩티드 분자를 디자인할 수 있다. 그러한 펩티드는 화학적으로 합성하고/하거나 재조합 DNA 기술에 의해 생산할 수 있다(예를 들면, 다음의 문헌을 참조함: Marasco et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893(1993)). 제제는 또한 치료하려는 특징 징후에 필요하다면 1 이상의 활성 화합물, 예를 들어 일부 실시양태에서, 서로에게 부정적인 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는 것들을 함유한다. 일부 실시양태에서, 또는 부가적으로, 조성물은 그 기능을 강화시키는 작용제, 예를 들어 세포독성제, 사이토키인, 화학치료제 또는 성장 억제제를 포함할 수 있다. 이러한 분자는 의도하는 목적에 효과적인 양으로 조합물에 적절하게 존재한다.
- [0517] 활성 성분은 또한 콜로이드 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 미세구, 미세에멀션, 나노입자, 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀션 중에서, 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합, 예를 들면 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 각각에 의해 제조된 마이크로캡슐에 포획될 수 있다.
- [0518] 생체내 투여에 사용하려는 제제는 멸균되어야만 한다. 이는 멸균 여과막을 통한 여과를 통해 쉽게 수행된다.
- [0519] 지속 방출 조제물을 제조할 수 있다. 지속 방출 조제물의 적합한 예에는 항체를 함유하는 고휘 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 그 매트릭스가 성형 물품의 형태, 예를 들면, 필름 또는 마이크로캡슐 형태일 수 있다. 지속 방출 매트릭스의 예에는 폴리에스테르, 히드로겔(예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드(미국 특허 제3,773,919호), L-글루탐산과 γ 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 LUPRON DEPOT™(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사성 미세구), 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다. 중합체 예컨대 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산이 100일 동안 분자를 방출할 수 있지만, 일정 히드로겔은 보다 짧은 기간 동안 단백질을 방출한다.
- [0520] 일부 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 함유한다. 온전한 항체, 또는 이의 단편(예를 들면, Fab, scFv, 또는 F(ab)₂)이 사용된다. 프로브 또는 항체에 대한 용어 "표지된"은 프로브 또는 항체에 검출가능한 물질을 커플링(즉, 물리적으로 연결)하는 프로브 또는 항체의 직접 표지화를 비롯하여 직접적으로 표지되는 다른 시약과의 반응성에 의한 프로브 또는 항체의 간접 표지화도 포함하고자 한다. 간접 표지화의 예에는 형광발광성-표지된 스트렙타비딘으로 검출할 수 있는 바이오틴을 사용한 DNA 프로브의 말단 표지화 및 형광발광-표지화 2차 항체를 사용한 1차 항체의 검출을 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은 피험체에서 단리한 조직, 세포 및 생물학적 유체를 비롯하여, 피험체 내에 존재하는 조직, 세포 및 유체를 포함하고자 한다. 따라서 "생물학적 샘플"이라는 용어의 용법에는 혈액 및 혈청, 혈장 또는 림프를 포함하는 혈액 성분 또는 분획이 포함된다. 즉, 본원의 검출 방법은 시험관내와 생체내에서 생물학적 샘플 중 분석물 mRNA, 단백질, 또는 게놈 DNA를 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 분석물 mRNA의 검출을 위한 시험관내 기술은 노던 혼성화법 및 인시츄 혼성화법이 포함된다. 분석물 단백질의 검출을 위한 시험관내 기술은 효소 연결된 면역흡착 어세이(ELISA), 웨스턴 블랏, 면역침전법, 면역화학 염색법, 및 면역형광발광법이 포함된다. 분석물 게놈 DNA의 검출을 위한 시험관내 기술은 서던 혼성화법을 포함한다. 면역어세이를 수행하는 절차는 예를 들어, 다음의 문헌들에 기술되어 있다: "ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology", Vol. 42, J. R. Crowther(Ed.) Human Press, Totowa, NJ, 1995; "Immunoassay", E. Diamandis and T. Christopoulos, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996; and "Practice and Theory of Enzyme Immunoassays", P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985. 또한 분석물 단백질의 검출을 위한 생체내 기술은 표지된 항-분석물 단백질 항체를 피험체에 도입하는 것을 포함한다. 예를 들면, 항체는 피험체 내 그 존재 및 위치가 표준 이미징 기술에 의해 검출될 수 있는 방사능 마커로 표지될 수 있다.
- [0521] 본원의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 또한 다양한 진단 및 예방 제제에서 유용하다. 일 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 상기 언급한 질병 중 1 이상이 발병될 위험성이 있는 환자에게 투여된다. 상기 언급된 질병 중 1 이상에 대한 환자 또는 장기의 소인은 유전형적, 혈청학적 또는 생화학적 마커를 사용해 결정할 수 있다.
- [0522] 일부 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 상기 언급된 질병 중 1 이상과 연관된 임상적 징후로 진단받은 인간 개체에게 투여된다. 진단 시, 접합된 항체, 활성화가능한 항체

및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 임상 징후의 효과를 줄이거나 또는 반전시키기 위해 투여된다.

- [0523] 본원의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 환자 샘플 중 표적의 검출에도 유용하고 따라서 진단제로서 유용하다. 예를 들면, 본원의 항체 및/또는 활성화가능한 항체, 및 이의 접합된 형태는 환자 샘플에서 표적 수준을 검출하기 위한, 시험관내 어세이, 예를 들면, ELISA에서 사용된다.
- [0524] 일 실시양태에서, 본원의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 고형 지지체(예를 들면, 미세역가 플레이트의 웰(들)) 상에 고정된다. 고정된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 시험 샘플에 존재할 수 있는 임의 표적에 대한 표적 항체로서 제공된다. 고정된 항체를 환자 샘플과 접촉시키기 전에, 고형 지지체를 세정하고 차단제 예컨대 우유 단백질 또는 알부민을 처리하여 분석물의 비특이적 흡착을 방지한다.
- [0525] 이후에 웰을 항원을 함유하는 것으로 의심되는 시험 샘플, 또는 표준량의 항원을 함유하는 용액으로 처리한다. 이러한 샘플은 예를 들면, 병리학의 진단으로 간주되는 순환 항원 수준을 가 갖는 것으로 의심되는 피험체 유래 혈청 샘플을 포함한다. 시험 샘플 또는 표준물을 세정한 후, 고형 지지체는 검출가능하게 표지된 2차 항체로 처리된다. 표지된 2차 항체는 검출 항체로 제공된다. 검출가능한 표지의 수준을 측정하고, 시험 샘플 중 표적 항원의 농도는 표준 샘플로부터 발생된 표준 그래프와 비교하여 결정한다.
- [0526] 본원의 항체, 및 이의 접합된 형태를 시험관내 진단 어세이에서 사용하여 얻은 결과를 기초로, 표적 항원의 발현 수준을 기초로 피험체의 질환 병기를 확인하는 것이 가능함을 이해할 것이다. 소정 질환에서, 혈액 샘플은 질환의 치료적 처치의 다양한 시점에서, 및/또는 질환 진행의 다양한 병기로 진단된 피험체에서 채취한다. 각 진행 또는 요법 단계에 대해 통계적으로 유의한 결과를 제공하는 샘플의 개체군을 사용하여, 각 병기의 특징으로 간주되는 일정 범위 농도의 항원을 지정한다.
- [0527] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체가 또한 진단 및/또는 이미지화 방법에서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 시험관내 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 생체내 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 인시츄 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 생체의 방법이다. 예를 들면, 효소적으로 절단가능한 CM을 갖는 활성화가능한 항체는 CM을 절단할 수 있는 효소의 존재 또는 부재를 검출하는데 사용될 수 있다. 이러한 활성화가능한 항체는 소정 숙주 유기체의 소정 세포 또는 조직에서 활성화된 항체(즉, 활성화가능한 항체의 절단에 의한 항체)의 측정된 축적을 통한 효소 활성(또는, 일부 실시양태에서, 예컨대 디설피드 결합의 환원을 제공할 수 있는 높은 환원 전위 환경)의 생체내 검출(예를 들면, 정성적 또는 정량적)을 포함할 수 있는, 진단에서 사용될 수 있다. 이러한 활성화된 항체의 축적은 조직이 효소 활성(또는 CM의 성질에 따른 높은 환원 전위)을 발현할뿐만 아니라 조직이 활성화된 항체가 결합하는 표적을 발현함을 의미한다.
- [0528] 예를 들면, CM은 중앙 부위, 생물학적으로 한정된 부위(예컨대 농양, 장기 등)에서의 바이러스 또는 박테리아의 감염 부위에서 발견되는 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질이도록 선택될 수 있다. AB는 표적 항원에 결합하는 것일 수 있다. 본원에 개시된 방법, 또는 적절한 경우 당분야의 숙련자에게 친숙한 방법을 사용하여, 검출가능한 표지(예를 들면, 형광발광성 표지 또는 방사능 표지 또는 방사능트레이서)는 AB 또는 항체 및/또는 활성화가능한 항체의 다른 영역에 접합될 수 있다. 적합한 검출가능한 표지는 상기 스크리닝 방법 부분에서 언급하였고 추가의 특정 예는 이하에 제공한다. 그 활성이 관심 질환 조직에서 상승된 MMP와 함께, 질환 상태의 단백질 또는 펩티드에 특이적인 AB를 사용하여서, 활성화가능한 항체는 CM 특이적 효소가 검출가능한 수준으로 존재하지 않거나 또는 질환 조직에서 보다 낮은 수준으로 존재하거나 또는 불활성(예를 들면, 자이모겐 형태 또는 억제제와의 복합체로 존재)인 경우의 조직에 비해 높은 질환 조직에 대한 결합을 나타낸다. 소형 단백질 및 펩티드는 신장 여과 시스템에 의해 혈액으로부터 신속하게 제거되고, CM에 특이적인 효소가 검출가능한 수준으로 존재하지 않기 때문에(또는 비질환 조직에서 보다 낮은 수준으로 존재하거나 또는 불활성 입체구조로 존재하기 때문에), 질환 조직에 활성화된 항체의 축적은 비질환 조직에 비해 강화된다.
- [0529] 다른 예에서, 활성화가능한 항체는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 활성화가능한 항체가 효소에 의한 절단에 감수성인 CM을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체는 샘플 내 효소의 존재를 검출(정성적으로 또는 정량적으로)하는데 사용될 수 있다. 다른 예에서, 활성화가능한 항체가 환원제에 의한 절단에 감수성인 CM을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체는 샘플 중 환원 상태의 존재를 검출(정성적으로 또는 정량적으로)하는데 사용될 수 있다. 이들 방법에서 분석을 용이하게 하기 위해서, 활성화가능한 항체는 검출가능하게 표지될 수 있고, 지지체(예를 들면, 고형 지지체, 예컨대 슬라이드 또는 비드)에 결합될 수 있다. 검출가능한 표지는 절단 후 방출되지 않는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치할 수 있으며, 예를 들어,

검출가능한 표지는 소광된 형광발광성 표지이거나 또는 절단이 일어날때까지 검출할 수 없는 다른 표지일 수 있다. 어세이는 예를 들면, 고정된, 검출가능하게 표지된 활성화가능한 항체를 효소 및/또는 환원제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플과 절단이 일어나기에 충분한 시간동안 접촉시키고 나서, 과도한 샘플 및 오염물을 제거하기 위해 세척하여 수행할 수 있다. 샘플 중 절단체(예를 들면, 효소 또는 환원제)의 존재 또는 부재는 샘플과 접촉전에 활성화가능한 항체의 검출가능한 신호의 변화, 예를 들면 샘플 내 절단체에 의한 활성화가능한 항체의 절단으로 인한 검출가능한 신호의 존재 및/또는 증가에 의해 평가될 수 있다.

[0530] 이러한 검출 방법은 절단시 활성화가능한 항체의 AB에 결합할 수 있는 표적의 존재 또는 부재의 검출을 위해 제공되도록 적합화될 수 있다. 따라서, 어세이는 절단체의 존재 또는 부재 및 관심 표적의 존재 또는 부재를 평가하도록 적합화될 수 있다. 절단체의 존재 또는 부재는 상기 기술된 바와 같이 활성화가능한 항체의 검출가능한 표지의 존재 및/또는 증가에 의해 검출할 수 있고, 표적의 존재 또는 부재는 표적-AB 복합체의 검출에 의해, 예를 들면 검출가능하게 표지된 항-표적 항체의 사용에 의해 검출될 수 있다.

[0531] 활성화가능한 항체는 예를 들면, 프로테아제 절단, 및 특정 표적에 대한 결합에 의해서, 활성화가능한 항체 활성화의 입증을 위한 인시츄 이미징화에 유용하다. 인시츄 이미징화는 생물학적 샘플 예컨대 세포 배양물 또는 조직 섹션에 단백질을 수분해 활성 및 표적을 국재시킬 수 있는 기술이다. 이러한 기술을 사용하여, 검출가능한 표지(예를 들면, 형광발광성 표지)의 존재를 기반으로 소정 표적에 대한 결합과 단백질을 수분해 활성 둘 모두를 확인하는 것이 가능하다.

[0532] 이들 기술은 질환 부위 유래의 임의의 냉동 세포 또는 조직(예를 들어, 종양 조직) 또는 건강한 조직에서 유용하다. 이들 기술은 또한 신선한 세포 또는 조직 샘플에서도 유용하다.

[0533] 이들 기술에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지로 표지화된다. 검출가능한 표지는 형광발광성 염료(예를 들어, 형광단, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 로다민 이소티오시아네이트(TRITC), Alexa Fluor® 표지), 근적외선(NIR) 염료(예를 들면, Qdot® 나노크리스탈), 콜로이드 금속, 헵텐, 방사성 마커, 바이오틴, 및 증폭 시약 예컨대 스트렙타비딘, 또는 효소(예를 들어, 홀스래디쉬 퍼옥시다아제 또는 알칼리 포스파타아제)일 수 있다.

[0534] 표지된, 활성화가능한 항체와 항온반응된 샘플 중 표지의 검출은 샘플이 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)를 함유함을 시사한다. 일부 실시양태에서, MMP의 존재는 광범위한 스펙트럼의 프로테아제 억제제 예컨대 본원에 기술된 것들을 사용하고/하거나 프로테아제에 특이적인 작용제, 예를 들어 항체 예컨대 프로테아제 마트립타아제(MT-SP1)에 특이적으로 마트립타아제의 단백질을 수분해 활성을 억제하는 A11을 사용하여 확인할 수 있다. 예를 들면, 2010년 11월 11일 공개된 국제 공개 특허 출원 WO 2010/129609를 참조한다. 광범위한 스펙트럼의 프로테아제 억제제 예컨대 본원에 기술된 것들의 사용하고/하거나 보다 선택적인 억제제를 사용하는 동일한 접근법을 사용해서, 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 MMP를 동정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적의 존재는 표적에 특이적인 작용제, 예를 들면, 다른 항체를 사용해 확인하거나, 또는 검출가능한 표지는 미표지된 표적과 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 미표지된 활성화가능한 항체는 표지된 2차 항체 또는 보다 복잡한 검출 시스템에 의한 검출로 사용할 수 있다.

[0535] 피험체, 예를 들면 인간을 포함한 포유동물에서 형광발광성 신호의 검출이 질환 부위가 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 MMP를 함유함을 시사하는 경우, 유사한 기술은 또한 생체내 이미징화에 유용하다.

[0536] 이들 기술은 또한 활성화가능한 항체의 프로테아제-특이적 CM을 기반으로 다양한 세포, 조직 및 유기체에서 프로테아제 활성의 검출, 동정 또는 특징규명을 위한 키트에서 및/또는 시약으로서 유용하다.

[0537] 본원은 다양한 진단 및/또는 예방적 조치에서 항체 및/또는 활성화가능한 항체를 사용하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 본원은 (i) 피험체 또는 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 마스킹 모이어티(MM), 절단체에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 관심 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 활성화가능한 항체가 미절단, 비활성화 상태에서 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하며: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM; 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지않고 AB의 천연 결합 파트너의 개질형이 아니며, (b) 미절단, 비활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단, 활성화된 상태에서 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않는 것인 단계; 및 (ii) 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계로서, 여기서 피험체 또는 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단체 및 표적이 피험체 또는 샘플에 존

재하고 피험체 또는 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능하지 않은 수준은 절단제, 표적 또는 절단제와 표적 둘 모두가 피험체 또는 샘플 중에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않음을 의미하는 것인 단계에 의한 피험체 또는 샘플에서 절단제 및 관심 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치된다. 일부 실시양태에서, 피험체 또는 샘플에서 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계는 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용하여 수행되며, 여기서 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0538] 본원은 피험체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고 이 방법은 (i) 피험체 또는 샘플을 관심 표적, 예를 들면 표적 존재 하에서 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 활성화가능한 항체는 마스킹 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 관심 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 미절단, 비활성화된 형태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM을 포함하고; 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않으며 AB의 천연 결합 파트너의 개질형이 아니고; (b) 미절단, 비활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단된, 활성화 상태에서 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하거나 또는 경쟁하지 않는 것인 단계; 및 (ii) 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계로서, 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 피험체 또는 샘플에 절단제가 존재함을 의미하고 피험체 또는 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 절단제가 피험체 또는 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않음을 의미하는 것인 단계에 의한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치된다. 일부 실시양태에서, 피험체 또는 샘플에서 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계는 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0539] 본원은 피험체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 이러한 키트는 적어도 마스킹 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 관심 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체를 포함하고, 여기서 미절단된, 비활성화 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM을 포함하고; 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고 AB의 천연 결합 파트너의 개질형이 아니며, (b) 미절단, 비활성화된 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단된, 활성화 상태에서 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않는다; (ii) 피험체 또는 샘플에서 활성화된 항체의 수준을 측정하는 단계로서, 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 피험체 또는 샘플에 절단제가 존재함을 의미하고 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 절단제가 피험체 또는 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않음을 의미한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 실시양태에서, 피험체 또는 샘플에서 활성화가능한 항체의 수준은 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 여기서 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0540] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고 이 방법은 (i) 피험체 또는 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 마스킹 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인(AB), 및 검출가능한 표지를 포함하고, 미절단된, 비활성화 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM을 포함하고, 여기서 MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않으며 AB의 천연 결합 파트너의 개질형이 아니고, 미절단된, 비활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하지 않고, 절단된, 활성화 상태에서 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않으며, 검출가능한 표지는 CM의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치하는 것인 단계; 및 (ii) 피험체 또는 샘플에서 검출가능한 표지의 수

준을 측정하는 단계로서, 여기서 피험체 또는 샘플 중 검출가능한 표지의 검출가능한 수준은 피험체 또는 샘플 중에 절단체가 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않음을 의미하고 피험체 또는 샘플 중 검출가능한 표지의 검출가능한 수준이 없음은 피험체 또는 샘플에 절단기 존재함을 의미하는 것이 단계에 의한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 실시양태에서, 피험체 또는 샘플에서 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계는 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0541] 본원은 피험체 또는 샘플에서 절단체 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 이러한 키트는 적어도 피험체 또는 생물학적 샘플을 접촉시키는데 사용하기 위한 본원에 기술된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(예를 들면, 치료제가 접합된 활성화가능한 항체) 및 피험체 또는 생물학적 샘플 중에서 활성화된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하고, 여기서 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단체 및 표적이 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미하고 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 절단체, 표적 또는 절단체와 표적 둘 모두가 피험체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않음을 의미하여서, 활성화가능한 항체의 표적 결합 및/또는 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없음을 의미한다.

[0542] 본원은 피험체 또는 샘플에서 절단체의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고 이 방법은 (i) 표적 존재하에서 피험체 또는 생물학적 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계, 및 (ii) 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계로서, 여기서 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단체가 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미하고 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 검출가능한 수준으로 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단체가 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서, 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없음을 의미하는 것인 단계에 의한다. 이러한 활성화가능한 항체는 마스킹 모이어티(MM), 절단체에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 미절단(즉, 비활성화) 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM을 포함하고, 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않으며, (b) 미절단 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단(즉, 활성화) 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 마스킹 모이어티에 부착된다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 프로테아제 절단 부위에 대해 N-말단인 절단성 모이어티에 부착된다. 일부 실시양태에서, AB의 단일 항원 결합 부위는 마스킹된다. 본원의 항체가 적어도 2 항원 결합 부위를 갖는 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 부위는 마스킹되고 적어도 하나의 항원 결합 부위는 마스킹되지 않는다. 일부 실시양태에서, 모든 항원 결합 부위가 마스킹된다. 일부 실시양태에서, 측정 단계는 검출가능한 표지를 포함하는 2차 시약의 사용을 포함한다.

[0543] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단체 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 여기서 키트는 표적의 존재 하에서 활성화가능한 항체와 피험체 또는 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계, 및 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계에서 사용하기 위한 본원에 기술된 적어도 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 포함하고, 여기서 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단체가 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미하고 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 절단체가 검출가능한 수준으로 피험체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서, 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없음을 의미한다. 이러한 활성화가능한 항체는 마스킹 모이어티(MM), 절단체에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 미절단(즉, 비활성화) 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM을 포함하고, 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않으며, (b) 미절단 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단(즉, 활성화) 상태의 활성화가능한 항

체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화 가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화 가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화 가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 실시양태에서, 검출 가능한 표지는 마스킹 모이어티에 부착된다. 일부 실시양태에서, 검출 가능한 표지는 프로테아제 절단 부위에 대해 N-말단인 절단성 모이어티에 부착된다. 일부 실시양태에서, AB의 단일 항원 결합 부위는 마스킹된다. 본원의 항체가 적어도 2 항원 결합 부위를 갖는 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 부위는 마스킹되고 적어도 하나의 항원 결합 부위는 마스킹되지 않는다. 일부 실시양태에서, 모든 항원 결합 부위는 마스킹된다. 일부 실시양태에서, 측정 단계는 검출 가능한 표지를 포함하는 2차 시약의 사용을 포함한다.

[0544] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 이러한 키트는 적어도 피험체 또는 생물학적 샘플을 접촉시키는데 사용하기 위한 본원에 기술된 활성화 가능한 항체 및/또는 접합된 활성화 가능한 항체 및 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화 가능한 항체 및/또는 접합된 활성화 가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하고, 여기서 활성화 가능한 항체는 CM의 절단 후에 방출되는 활성화 가능한 항체의 부분 상에 위치한 검출 가능한 표지를 포함하고, 여기서 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화 가능한 항체의 검출 가능한 수준은 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제가 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서 활성화 가능한 항체의 표적 결합 및/또는 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화 가능한 항체의 검출 가능한 수준이 없음은 절단제가 검출 가능한 수준으로 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미한다.

[0545] 본원은 피험체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고 이 방법은 (i) 피험체 또는 생물학적 샘플을 활성화 가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 활성화 가능한 항체는 CM의 절단 후에 방출되는 활성화 가능한 항체의 부분 상에 위치하는 검출 가능한 표지를 포함하는 것인 단계 및 (ii) 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화 가능한 항체의 수준을 측정하는 단계로서, 여기서 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화 가능한 항체의 검출 가능한 수준은 절단제, 표적 또는 절단제와 표적 둘 모두가 피험체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서, 활성화 가능한 항체의 표적 결합 및/또는 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화 가능한 항체의 감소된 검출 가능한 수준은 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제 및 표적이 존재함을 의미하는 것인 단계에 의한다. 검출 가능한 표지의 감소된 수준은 예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다. 이러한 활성화 가능한 항체는 마스킹 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM) 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 미절단(즉, 비활성화) 상태의 활성화 가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM을 포함하고, 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고, (b) 미절단 상태의 활성화 가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단(즉, 활성화) 상태의 활성화 가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화 가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화 가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화 가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화 가능한 항체는 검출 가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출 가능한 표지는 AB 상에 위치된다. 일부 실시양태에서, 피험체 또는 샘플 중 활성화 가능한 항체의 수준을 측정하는 단계는 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 시약은 검출 가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2차 시약은 검출 가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0546] 본원은 피험체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 이 키트는 적어도 피험체 또는 생물학적 샘플을 접촉시키는데 사용하기 위한 본원에 기술된 활성화 가능한 항체 및/또는 접합된 활성화 가능한 항체 및 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화 가능한 항체 및/또는 접합된 활성화 가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하고, 여기서 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화 가능한 항체의 검출 가능한 수준은 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제, 표적 또는 절단제와 표적 둘 모두가 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서, 활성화 가능한 항체의 표적 결합 및/또는 프로테아제 절단을 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출할 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화 가능한 항체의 감소된 검출 가능한 수준은 절단제 및 표적이 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미한다. 검출 가능한 표지의 감소된 수준은 예를 들면, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는

약 100%의 감소이다.

[0547] 본원은 피험체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고 이 방법은 (i) 피험체 또는 생물학적 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 활성화가능한 항체는 CM의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치하는 검출가능한 표지를 포함하는 것인 단계; 및 (ii) 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출가능한 표지의 수준을 측정하는 단계로서, 여기서 피험체 또는 생물학적 샘플 중 검출가능한 표지의 검출가능한 수준은 절단제가 검출가능한 수준으로 피험체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서, 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단을 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출할 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플 중 검출가능한 표지의 감소된 검출가능 수준은 절단제가 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미하는 것인 단계에 의한다. 검출가능한 표지의 감소된 수준은 예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다. 이러한 활성화가능한 항체는 마스킹 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM) 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 미절단(즉, 비활성화) 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM을 포함하고, 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지않고; (b) 미절단 상태인 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단(즉, 활성화) 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용체에 접합되지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치된다. 일부 실시양태에서, 피험체 또는 샘플 중 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계는 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0548] 본원은 또한 피험체 또는 샘플 중 관심 절단제의 부재 또는 존재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 이 키트는 적어도 피험체 또는 생물학적 샘플을 접촉시키는데 사용되는 본원에 기술된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하며, 활성화가능한 항체는 CM의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치하는 검출가능한 표지를 포함하고, 피험체 또는 생물학적 샘플 중 검출가능한 표지의 검출가능한 수준은 절단제, 표적, 또는 절단제와 표적 둘 모두가 피험체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서, 활성화가능한 항체의 표적 결합 및/또는 프로테아제 절단을 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출할 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플 중 검출가능한 표지의 감소된 검출가능한 수준은 피험체 또는 생물학적 샘플 중에 절단제 및 표적이 존재함을 의미한다. 검출가능한 표지의 감소된 수준은 예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다.

[0549] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 이미지화제, 조영제, 효소, 형광발광성 표지, 염색단, 염료, 1 이상의 금속 이온, 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 이미지화제는 방사성동위원소를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 방사성동위원소는 인듐 또는 테크네튬이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 철 산화물을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 효소는 홀스래디쉬 퍼옥시다아제, 알칼리 포스파타아제, 또는 β -갈락토시다아제를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 형광발광성 표지는 옐로우 형광발광 단백질(YFP), 시안 형광발광 단백질(CFP), 그린 형광발광 단백질(GFP), 개질된 레드 형광발광 단백질(mRFP), 레드 형광발광 단백질 t 이량체2(RFP t 이량체2), HCRED, 또는 유로퓸 유도체를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 발광성 표지는 N-메틸아크리듐 유도체를 포함한다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 표지는 Alexa Fluor[®] 표지, 예컨대 Alex Fluor[®] 680 또는 Alexa Fluor[®] 750을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 리간드-기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 1 이상의 헵텐을 포함한다.

[0550] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 피험체는 포유동물이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 피험체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 인간이외의 포유동물, 예컨대 인간이외의 영장류, 반려 동물(예를 들면, 고양이, 개, 말), 농장 동물, 작업 동물, 또는 동물원 동물이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 설치류

이다.

- [0551] 이들 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 생체내 방법이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 인시츄 방법이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 생체의 방법이다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 시험관내 방법이다.
- [0552] 일부 실시양태에서, 인시츄 이미지화 및/또는 생체내 이미지화는 어떠한 환자를 치료해야 하는지 식별하는 방법에 유용하다. 예를 들어, 인시츄 이미지화에서, 활성화가능한 항체를 사용하여 적절한 부위, 예를 들어 종양 부위에 적절한 프로테아제(들) 및 표적(들)을 갖는 환자를 식별하기 위해 환자 샘플을 스크리닝한다.
- [0553] 일부 실시양태에서, 인시츄 이미지화를 사용하여 본원의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 세분한다. 예를 들어, 시험된 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들어, 표적) 둘 모두에 대해 양성으로 시험된 환자(예를 들면, 질환 부위에서 활성화된 항체가 축적)는 그러한 CM을 포함하는 그러한 활성화가능한 항체로 치료하는데 적합한 후보자로 식별된다. 유사하게, 이들 방법을 사용해 시험된 활성화가능한 항체의 CM의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들면, 그 표적) 중 하나 또는 둘 모두에 대해 음성으로 시험된 환자는 다른 형태의 요법에 적합한 후보자로 식별될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성으로 시험된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들어, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)를 동정할 때까지 상이한 CM을 포함하는 다른 활성화가능한 항체로 시험될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이후 환자는 환자가 양성으로 시험된 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여받는다.
- [0554] 일부 실시양태에서, 생체내 이미지화는 본원의 활성화가능한 항체로 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 세분하는데 사용된다. 예를 들어, 시험된 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들어, 그 표적) 둘 모두에 양성으로 시험된 환자(예를 들면, 질환 부위에서 활성화된 항체 축적)는 이러한 CM을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체로 치료에 적합한 후보자로 식별된다. 유사하게, 음성으로 시험된 환자는 다른 형태의 요법에 적합한 후보자로 식별될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성으로 시험된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)를 동정할 때까지 상이한 CM을 포함하는 다른 활성화가능한 항체로 시험될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 이후 환자가 양성으로 시험된 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여받는다.
- [0555] 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 이러한 방법 또는 키트는 본원의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 세분하는데 사용된다. 예를 들어, 이들 방법에서 시험된 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들면, 그 표적) 둘 모두에 양성으로 시험된 환자는 이러한 CM을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보자로 식별된다. 유사하게, 이들 방법을 사용해 시험되는 활성화가능한 항체의 CM의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들면, 그 표적) 둘 모두에 대해 음성으로 시험된 환자는 다른 요법 형태에 적합한 후보자로 식별된다. 일부 실시양태에서, 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 다른 활성화가능한 항체로 시험될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 표적(예를 들어, 그 표적)에 음성으로 시험된 환자는 그러한 CM을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보자로 식별된다. 일부 실시양태에서, 이들 표적(예를 들면, 그 표적)에 음성으로 시험된 환자는 그러한 CM을 포함하는 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보자가 아닌 것으로 식별된다. 일부 실시양태에서, 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 다른 활성화가능한 항체로 시험될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치된다. 일부 실시양태에서, 피험체 또는 샘플 중 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계는 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.
- [0556] 일부 실시양태에서, 방법 또는 키트를 사용해서 항-표적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(예를 들면, 치료제가 접합된 활성화가능한 항체)를 사용한 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 세분한다. 예를 들면, 이들 방법에서 시험된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들면, 그 표적) 둘 모두에 대해 양성으로 시험된 환자는 그

러한 CM을 포함하는 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보자로서 식별되고, 환자는 시험된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여받는다. 유사하게, 이들 방법을 사용하여 시험된 활성화가능한 항체의 CM의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들어, 그 표적) 중 하나 또는 둘 모두에 음성으로 시험된 환자는 다른 형태의 요법에 적합한 후보자로서 식별될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 항체는 치료에 적합한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단된 CM을 포함하는 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 다른 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체로 시험될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 이후 환자가 양성으로 시험된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 항체의 치료 유효량을 투여받는다.

[0557] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, MM은 약 4 내지 40 아미노산 길이를 갖는 펩티드이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 링커 펩티드를 포함하고, 여기서 링커 펩티드는 MM과 CM 사이에 위치된다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 링커 펩티드를 포함하고, 여기서 링커 펩티드는 AB와 CM 사이에 위치된다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 제1 링커 펩티드(L1) 및 제2 링커 펩티드(L2)를 포함하고, 여기서 제1 링커 펩티드는 MM과 CM 사이에 위치되며 제2 링커 펩티드는 AB와 CM 사이에 위치된다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, L1 및 L2 각각은 약 1 내지 20 개 아미노산 길이의 펩티드이다. 여기서 L1 및 L2 각각은 동일한 링커일 필요는 없다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, L1 및 L2 중 하나 또는 둘 모두는 글리신-세린 중합체를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, L1 및 L2 중 적어도 하나는 (GS)_n, (GSGS)_n(서열번호 1) 및 (GGGS)_n(서열번호 2)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, L1 및 L2 중 적어도 하나는 일반식 (GGG)_n(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, L1 및 L2 중 적어도 하나는 Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 3), Gly-Gly-Ser-Gly-Gly(서열번호 4), Gly-Ser-Gly-Ser-Gly(서열번호 5), Gly-Ser-Gly-Gly-Gly(서열번호 6), Gly-Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 7), 및 Gly-Ser-Ser-Ser-Gly(서열번호 8)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0558] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, AB는 본원에 제시한 교차 반응성 항체 서열에서 선택된 항체 또는 항체 단편 서열을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, AB는 Fab 단편, scFv 또는 단쇄 항체(scAb)를 포함한다.

[0559] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 절단제는 표적과 함께 피험체 또는 샘플에 공동국재하는 프로테아제이고 CM은 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이고, 여기서 프로테아제는 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출시 활성화가능한 항체의 CM을 절단한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, CM은 최대 15 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, CM은 AB의 N-말단에 커플링된다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, CM은 AB의 C-말단에 커플링된다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, CM은 AB의 VL 사슬의 N-말단에 커플링된다.

[0560] 본원의 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 진단 및 예방적 제제에서 사용된다. 일 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 상기 언급한 염증, 염증성 질병, 암 또는 다른 질병 중 1 이상이 발병될 위험성이 있는 환자에게 투여된다.

[0561] 상기 언급한 질병 중 1 이상에 대한 환자 또는 장기의 소인은 유전형, 혈청학적, 또는 생화학적 마커를 사용해 결정될 수 있다.

[0562] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 상기 언급한 질병 중 1 이상과 연관된 임상적 징후로 진단된 인간 개체에게 투여된다. 진단 시, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 임상적 징후의 효과를 완하시키거나 또는 역전시키도록 투여된다.

[0563] 본원의 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 환자 샘플에서 표적의 검출에 유용하고 따라서 진단제로서 유용하다. 예를 들면, 본원의 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 환자 샘플에서 표적 수준을 검출하기 위한 시험관내 어세이, 예를 들면, ELISA에서 사용된다.

[0564] 일 실시양태에서, 본원의 활성화가능한 항체는 고정 지지체(예를 들면, 미세역가 플레이트의 웰(들)) 상에 고정된다. 고정된 활성화가능한 항체는 시험 샘플에 존재할 수 있는 임의 표적에 대한 포획 항체로 제공된다. 고정된 항체를 환자 샘플과 접촉시키기 전에 고정 지지체를 세정하고 차단제 예컨대 우유 단백질 또는 알부민을 처리하여 분석물의 비특이적 흡착을 방지한다.

- [0565] 이후에 웰을 항원을 함유하는 것으로 의심되는 시험 샘플, 또는 항원의 표준량을 함유하는 용액으로 처리한다. 이러한 샘플은 예를 들면, 병리학의 진단으로 간주되는 순환 항원의 수준을 갖는 것으로 의심되는 피험체 유래의 혈청 샘플이다. 시험 샘플 또는 표준물을 세정하고, 고형 지지체는 검출가능하게 표지된 제2 항체로 처리된다. 표지된 제2 항체는 검출 항체로 제공된다. 검출가능한 표지의 수준을 측정하고, 시험 샘플 중 표적 항원의 농도는 표준 샘플에서 발생된 표준 그래프와 비교하여 결정한다.
- [0566] 시험관내 진단 어세이에서 본원의 항체를 사용해 얻은 결과를 기초로, 표적 항원의 발현 수준을 기반으로 피험체의 질환을 병기구분하는 것이 가능함을 이해한다. 소정 질환에서, 혈액 샘플은 질환의 치료적 처치의 다양한 시점에서, 및/또는 질환 진행의 다양한 병기로 진단된 피험체에서 채취된다. 각각의 진행 또는 요법 단계에 대해 통계적으로 유의한 결과를 제공하는 샘플의 개체군을 사용하여, 각 병기의 특징으로 간주되는 일정 범위 농도의 항원을 지정한다.
- [0567] 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 진단 및/또는 이미지화 방법에서도 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 시험관내 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 생체내 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 인시츄 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 생체의 방법이다. 예를 들면, 효소적으로 절단가능한 CM을 갖는 활성화가능한 항체는 CM을 절단할 수 있는 효소의 존재 또는 부재를 검출하는데 사용될 수 있다. 이러한 활성화가능한 항체는 소정 숙주 유기체의 소정 세포 또는 조직에서 활성화된 항체의 측정된 축적(즉, 활성화가능한 항체의 절단으로 인한 항체)을 통해서 효소 활성(또는, 일부 실시양태에서, 예컨대 디설피드 결합의 환원을 제공할 수 있는 높은 환원 전위 환경)의 생체내 검출(예를 들면, 정성적 또는 정량적)을 포함할 수 있는 진단법에서 사용할 수 있다. 이러한 활성화된 항체의 축적은 조직이 효소 활성(또는 CM의 성질에 따라 높은 환원 전위)을 발현할뿐만 아니라 조직이 활성화된 항체가 결합된 표적을 발현함을 시사한다.
- [0568] 예를 들면, CM은 중앙 부위, 생물학적으로 한정된 부위(예를 들면, 농양, 장기 등)에서 바이러스 또는 박테리아 감염 부위에서 발견되는 프로테아제에 대한 프로테아제 기질로서 선택될 수 있다. AB는 표적 항원에 결합할 수 있는 것이다. 당분야의 숙련자에게 친숙한 방법을 사용하여서, 검출가능한 표지(예를 들면, 형광발광성 표지 또는 방사능 표지 또는 방사성트레이서)는 AB 또는 활성화가능한 항체의 다른 영역에 접합될 수 있다. 적합한 검출가능한 표지는 상기 스크리닝 방법 내용에서 설명하였고 추가의 특정 예를 이하에서 제공한다. 그 활성이 관심 질환 조직에서 상승된 프로테아제와 함께, 질환 상태의 단백질 또는 펩티드에 특이적인 AB를 사용하여, 활성화가능한 항체는 CM 특이적 효소가 검출가능한 수준으로 존재하지 않거나 또는 질환 조직보다 낮은 수준으로 존재하거나 또는 불활성(예를 들면, 자이모겐 형태 또는 억제제와의 복합체)인 경우 조직에 비해 질환 조직에 대해 높은 비율의 결합을 나타낸다. 소형 단백질 및 펩티드가 신장 여과 시스템에 의해 혈액으로부터 신속하게 제거되고, CM에 특이적인 효소가 검출가능한 수준으로 존재하지 않기 때문에(또는 비질환 조직에서 낮은 수준으로 존재하거나 또는 불활성 입체구조로 존재하므로), 질환 조직에서 활성화된 항체의 축적은 비질환 조직에 비해 강화된다.
- [0569] 다른 예에서, 활성화가능한 항체는 샘플 중 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 활성화가능한 항체가 효소에 의한 절단에 감수성인 CM을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체는 샘플 중 효소의 존재를 검출(정성적으로 또는 정량적으로)하는데 사용될 수 있다. 다른 예에서, 활성화가능한 항체가 환원제에 의한 절단에 감수성인 CM을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체는 샘플 중 환원 상태의 존재를 검출(정성적으로 또는 정량적으로)하는데 사용될 수 있다. 이들 방법에서 분석을 용이하게 하기 위해서, 활성화가능한 항체는 검출가능하게 표지되고, 지지체(예를 들면, 고형 지지체, 예컨대 슬라이드 또는 비드)에 결합될 수 있다. 검출가능한 표지는 절단 후 방출되지 않는 활성화가능한 항체의 일부 상에 위치할 수 있고, 예를 들어 검출가능한 표지는 소광된 형광발광성 표지 또는 절단이 일어날때까지 검출할 수 없는 다른 표지일 수 있다. 어세이는 예를 들면, 고정된, 검출가능하게 표지된 활성화가능한 항체를 절단이 일어나기에 충분한 시간 동안 효소 및/또는 환원제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플과 접촉시키고, 이후 과도한 샘플 및 오염물을 세척하여 수행될 수 있다. 샘플 중 절단제(예를 들어, 효소 또는 환원제)의 존재 또는 부재는 샘플과 접촉하기 전에 활성화가능한 항체의 검출가능한 신호의 변화, 예를 들면 샘플 중 절단제에 의한 활성화가능한 항체의 절단에 의한 검출가능한 신호의 증가 및/또는 존재에 의해 평가된다.
- [0570] 이러한 검출 방법은 절단시 활성화가능한 항체의 AB에 결합할 수 있는 표적의 존재 또는 부재의 검출을 위해 제공되도록 적합화될 수 있다. 따라서, 어세이는 절단제의 존재 또는 부재 및 관심 표적이 존재 또는 부재를 평가하도록 적합화될 수 있다. 절단제의 존재 또는 부재는 상기 기술된 바와 같이 활성화가능한 항체의 검출가능한 표지의 존재 및/또는 증가에 의해 검출할 수 있고, 표적의 존재 또는 부재는 표적-AB 복합체의 검출에 의해, 예

를 들어 검출가능하게 표시된 항-표적 항체의 사용에 의해 검출될 수 있다.

- [0571] 활성화가능한 항체는 또한 예를 들어 프로테아제 절단, 및 특정 표적에 대한 결합에 의해, 활성화가능한 항체 활성화의 타당성에 대한 인시츄 이미지화에 유용하다. 인시츄 이미지화는 생물학적 샘플 예컨대 세포 배양물 또는 조직 섹션 중 단백질가수분해 활성 및 표적을 국제시킬 수 있는 기술이다. 이러한 기술을 사용하여, 검출가능한 표지(예를 들어, 형광발광성 표지)의 존재를 기반으로 단백질가수분해 활성 및 소정 표적에 대한 결합 둘 모두를 확인하는 것이 가능하다.
- [0572] 이들 기술은 질환 부위(예를 들면, 종양 조직) 또는 건강한 조직 유래의 임의의 냉동 세포 또는 조직을 사용하는데 유용하다. 이들 기술은 신선한 세포 또는 조직 샘플을 사용하는데 유용하다.
- [0573] 이들 기술에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지로 표시된다. 검출가능한 표지는 형광발광성 염료(예를 들면, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 로다민 이소티오시아네이트(TRITC), 근적외선(NIR) 염료(예를 들면, Qdot® 나노크리스탈), 콜로이드 금속, 랩텐, 방사능 마커, 바이오틴 및 증폭 시약 예컨대 스트렙타비딘, 또는 효소(예를 들어, 홀스래디쉬 퍼옥시다아제 또는 알칼리 포스파타아제)일 수 있다.
- [0574] 표시된, 활성화가능한 항체와 항온반응시킨 샘플 중 표지의 검출은 샘플이 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 프로테아제를 함유함을 의미한다. 일부 실시양태에서, 프로테아제의 존재는 광범위한 스펙트럼의 프로테아제 억제제 예컨대 본원에 기술된 것들을 사용하고/하거나 프로테아제에 특이적인 작용제, 예를 들어 항체, 프로테아제 마트립타아제(MT-SP1)에 특이적이고 마트립타아제의 단백질가수분해 활성을 억제하는, A11 을 사용하여 확인할 수 있고, 예를 들면, 2010년 11월 11일에 공개된 국제 공개 특허 출원 WO 2010/129609를 참조한다. 광범위한 스펙트럼의 프로테아제 억제제 예컨대 본원에 기술된 것들을 사용하고/하거나 보다 선택적인 억제제를 사용하는 동일한 접근법을 사용하여 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 프로테아제 또는 프로테아제 부류를 동정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적의 존재는 표적에 특이적인 작용제, 예를 들면 다른 항체를 사용해 확인하거나, 또는 검출가능한 표지는 미표지된 표적과 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 미표지된 활성화가능한 항체는 표시된 2차 항체 또는 보다 복잡한 검출 시스템에 의한 검출에 사용할 수 있다.
- [0575] 유사한 기술이 또한 피험체, 예를 들면 인간을 포함한 포유동물에서 형광발광성 신호의 검출이 질환 부위가 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 프로테아제를 함유함을 시사하는 생체내 이미지화에 유용하다.
- [0576] 이들 기술은 또한 활성화가능한 항체에서 프로테아제-특이적 CM을 기반으로 다양한 세포, 조직 및 유기체에서 프로테아제 활성을 검출, 동정 또는 특징규명하기 위한 키트에서 및/또는 시약으로서 유용하다.
- [0577] 일부 실시양태에서, 인시츄 이미지화 및/또는 생체내 이미지화는 치료하려는 환자를 식별하는 방법에서 유용하다. 예를 들면, 인시츄 이미지화에서, 활성화가능한 항체는 적절한 위치, 예를 들면 종양 부위에서 적절한 프로테아제(들) 및 표적(들)을 갖는 환자들을 식별하기 위해 환자 샘플을 스크리닝하는데 사용된다.
- [0578] 일부 실시양태에서, 인시츄 이미지화는 본원의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 세분하는데 사용된다. 예를 들면, 시험한 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적 둘 모두에 양성으로 시험된 환자(예를 들면, 질환 부위에서 활성화된 항체 축적)는 이러한 CM을 포함하는 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보자로 식별된다. 유사하게, 이들 방법을 사용해 시험된 활성화가능한 항체의 CM의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적 중 하나 또는 둘 모두에 음성으로 시험된 환자는 다른 유형의 요법에 적합한 후보자로 식별된다(즉, 시험된 활성화가능한 항체를 사용하는 치료에 적합하지 않음). 일부 실시양태에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성으로 시험된 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 상이한 CM을 포함하는 다른 활성화가능한 항체로 시험될 수 있다.
- [0579] 일부 실시양태에서, 생체내 이미지화는 본원의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 세분하는데 사용된다. 예를 들어 시험되는 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적 둘 모두에 양성으로 시험된 환자(예를 들면, 질환 부위에 활성화된 항체 축적)는 이러한 CM을 포함하는 활성화가능한 항체에 적합한 후보자로 식별된다. 유사하게, 음성 시험된 환자는 다른 형태의 요법에 적합한 후보자로 식별된다(즉, 시험된 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합하지 않음). 일부 실시양태에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성으로 시험된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 상이한 CM을 포함하는 다른 활성화가능한 항체로 시험된다.

[0580] **약학 조성물**

[0581] 본원의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(본원은 또한 "활성 화합물"이라고 함), 및 이의 유도체, 단편, 유사체 및 상동체는 투여에 적합한 약학 조성물에 도입될 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 약학적 허용 담체를 포함한다. 용어 "약학적 허용 담체"는 약학 투여에 상용성인, 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함하고자 한다. 적합한 담체는 본원에 참조하여 편입되는, 본 분야의 표준 참조 교과서인 [Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판에 기술되어 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 적합한 예는 제한없이, 물, 염수, 링거액, 텍스트로스액, 및 5% 인간 혈청 알부민을 포함한다. 리포솜 및 비수성 비히클 예컨대 고정유가 또한 사용될 수 있다. 약학적 활성 물질에 대해 이러한 매질 및 작용제의 사용은 당분야에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 비상용성인 것을 제외하고, 조성물에서 이의 사용이 고려된다. 보조적인 활성 화합물이 또한 조성물에 도입될 수 있다.

[0582] 본원의 약학 조성물은 그 투여의 목적 경로에 상용성이도록 제제화된다. 투여 경로의 예에는 비경구, 예를 들면, 정맥내, 피부내, 피하, 경구(예를 들면, 흡입), 경피(즉, 국소), 경점막, 및 직장 투여를 포함한다. 비경구, 피부내, 또는 피하 용도에 사용하는 용액 또는 현탁액은 다음의 성분들을 포함할 수 있다: 멸균 희석제 예컨대 주사용 물, 염수액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 나트륨 비설피트; 킬레이트화제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA); 완충제 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 장성 조절용 작용제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨을 사용해 조정될 수 있다. 비경구 조제물은 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 1회용 시린지 또는 복수 용량 바이알에 내장될 수 있다.

[0583] 주사 용도에 적합한 약학 조성물은 멸균 주사액 또는 분산액의 즉시 제조를 위한 멸균된 수용액(여기서는 수용성) 또는 분산물 및 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해서, 적합한 담체는 생리적 염수, 제균수, Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.) 또는 인산 완충 염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에서, 조성물은 멸균되어야 하고 용이한 시린지성이 존재하는 정도로 유동성이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하며 미생물 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액상 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적합한 유동성은 예를 들어 코팅제 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해서 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티머로살 등을 사용하여 달성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 솔비톨, 염화나트륨을 조성물에 포함시키는 것이 바람직하다. 주사 조성물의 장기 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시켜 수행할 수 있다.

[0584] 멸균 주사액은 필요하면, 상기 열거한 성분 또는 성분들의 조합과 적절한 용매 중 필요량의 활성 화합물을 유입시키고, 이후 여과 멸균하여 제조할 수 있다. 일반적으로 분산물은 기본 분산 매질 및 상기 열거된 필요한 다른 성분들을 함유하는 멸균 비히클에 활성 화합물을 유입시켜 제조한다. 멸균 주사액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분의 분말과 이의 이전의 멸균 여과 용액으로부터의 임의의 추가적인 바람직한 성분을 생성시키는 진공 건조법 및 냉동-건조법이다.

[0585] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 밀봉되거나 또는 정제로 압착될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해서, 활성 화합물은 부형제와 함께 도입되고, 정제, 트로키, 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강청결제로 사용하기 위한 유체 담체를 사용해 제조할 수 있고, 여기서 유체 담체 중 화합물은 경구적으로 적용되고 행구고 빨거나 또는 삼켜진다. 약학적으로 상용성인 결합제, 및/또는 보조제가 조성물의 일부로 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 임의의 다음 성분들, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제 예컨대 미정질 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔, 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스; 윤활제 예컨대 콜로이드 이산화규소; 풍미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료.

[0586] 흡입 투여를 위해서, 화합물은 적절한 추진제, 예를 들어 가스 예컨대 이산화탄소를 함유하는 가압 용기 또는 분배기, 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 분무 형태로 전달된다.

[0587] 진신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해서, 투과하려는 장벽에 적절한 투과제가 제제에 사용된다. 이러한 투과제는 일반적으로 당분야에서 알려져 있고, 예를 들어 경점막 투여를 위해, 세제, 담즙염, 및 후시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 코 스프레이 또는 좌제를 통해 수행될 수 있다. 경피 투여를 위해서, 활성 화합물은 당분야에서 일반적으로 알려진 연고, 썬브, 젤, 또는 크림으로 제제화된다.

[0588] 화합물은 또한 좌제(예를 들면, 통상의 좌제 베이스 예컨대 코코아 버터 및 다른 글리세리드) 또는 직장 전달용 정제 관장의 형태로 제조될 수 있다.

[0589] 일 실시양태에서, 활성 화합물은 신체에서의 빠른 제거로부터 화합물을 보호하는 담체, 예컨대 임플란트 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한, 제어 방출 제제와 함께 제조된다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리언히드ريد, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 당분야의 숙련가에게 자명하다. 재료는 또한 상업적으로 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.에서 입수할 수 있다. 리포솜 현탁물(바이러스 항원에 대한 단일클론 항체로 감염된 세포를 표적화하는 리포솜 포함)이 또한 약학적 허용 담체로 사용될 수 있다. 이들은 당분야의 숙련가에게 공지된 방법, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에 기술된 방법으로 제조될 수 있다.

[0590] 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해서 단위 제형으로 경구 또는 비경구 조성물을 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 단위 제형은 치료하려는 피험체에 대한 일원화 투약에 접합한 물리적으로 구별되는 단위를 의미하고, 각 유닛은 필요한 약학 담체와 함께 바람직한 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 성분의 사전정해진 양을 함유한다. 본원의 단위 제형의 사양은 활성 화합물의 고유한 특징 및 얻고자 하는 특정 치료 효과, 및 그러한 개체 치료용 활성 화합물을 배합하는 분야의 고유한 제한에 의해 좌우되고 그에 직접적으로 의존적이다.

[0591] 약학 조성물은 투여에 대한 설명서와 함께 용기, 팩, 또는 분배기에 포함될 수 있다.

[0592] 본원을 이하 실시예에서 더욱 설명하지만, 청구항에 기술된 본원의 범주를 한정하는 것이 아니다.

[0593] **실시예**

[0594] **실시예 1. 본원의 기질을 포함하는 소광된 프로프를 활성화시키는 활액의 능력**

[0595] 이 실시예는 본원의 MMP 기질 서열을 절단하는 활액 샘플의 능력을 입증한다. 구체적으로, MMP 절단성 서열은 평가하려는 MMP 절단성 서열을 포함하는 링커 영역을 통해서 항-IL-6R 항체 서열에 연결된 마스킹 모이어티를 포함하는 활성화가능한 항체 구성체에서 시험하였다.

[0596] 다음의 MMP-절단성 활성화가능한 항체를 활액화 항온반응시켰다:

[0597] 4792¹⁰⁴³AV1 아미노산
 QGQSGQYGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGGSGGISSGLSSGGSDIQMTQSPSSLASAVGD
 RVTITCRASQDISSYLNWYQKPGKAPKLLIYYTSLRHSVPSRFSGSGSGTDFTFISSL
 QPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNE

YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLTKADYKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC (서열번호 115)

4792¹⁰⁴¹⁹AV1 뉴클레오티드

Caaggccagtctggccagatggtgctcctgcagttggaactatgtacacatattcatggatt
gcggctcgagcgggtggcagcgggtggctctggtggctcaggtattagtagtggctctagcag
tggcgggtctgacatccagatgactcagtcctcctagctccctgtccgcctctgtgggggac
cgagtaccatcacatgcagagccagccagatattctagttacctgaactggtatcagc
agaaagcccgaaaagcacctaaagctgctgatctactatacctccaggctgcactctggcgt
gcccagtcgggtcagtggtcagggagcggaaaccgacttcacttttaccatctcaagcctg
cagccagaggatattgccacatactattgtcagcagggcaatacaactgccctacacttttg
gccaggggaccaagggtggaaatcaaagctacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttccc
gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttggtgctgctgaataacttc
tatccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactccc
aggagagtggtcacagagcagacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac
gctgagcaaaagcagactacagaaaacaaaagctctacgcctgcgaagtcaacctcagggc
ctgagctcgcctgcacaaaagcttcaacaggggagagtggt (서열번호 116)

4792¹⁰⁴¹⁹AV1 아미노산

QGQSGQYGSCSWNVVHIFMDCGSSGGSGGSGGSSQNQALRMAGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQDISSYLWYQKPKKAPKLLIYYTSLHSGVPSRFRSGSGGTDFTFTISSL
QPEDIATYYCQQGNLTPYTFGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNE
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLTKADYKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC (서열번호 117)

4792¹⁰⁴¹⁹AV1 뉴클레오티드

caaggccagtctggccagatggtgctcctgcagttggaactatgtacacatattcatggatt
gcggctcgagcgggtggcagcgggtggctctggtggctcacagaatcaggcattacgtatggc
aggcgggtctgacatccagatgactcagtcctcctagctccctgtccgcctctgtgggggac
cgagtaccatcacatgcagagccagccagatattctagttacctgaactggtatcagc
agaaagcccgaaaagcacctaaagctgctgatctactatacctccaggctgcactctggcgt
gcccagtcgggtcagtggtcagggagcggaaaccgacttcacttttaccatctcaagcctg
cagccagaggatattgccacatactattgtcagcagggcaatacaactgccctacacttttg
gccaggggaccaagggtggaaatcaaagctacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttccc

[0598]

gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttggtgcctgctgaataaacttc
 tatccagagagggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactccc
 aggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagaccctgac
 gctgagcaaaagcagactacgagaaaacaaaagtctacgcctgcgaagtcacccacagggc
 ctgagctcgccctcacaagagcttcaacaggggagagtgt (서열번호 118)

4792²⁰¹AV1 아미노산

QQSGQYGS CSWNYVHI FMD CGSSGGSGGSAQNLLGMVGGSDIQMTQSPSSLASVGD
 RVTITCRASQDISSYLNWYQKPKGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDFTFTISSL
 QPEDIATYYCQGNLTPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
 YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
 LSSPVTKSFNRGEC (서열번호 119)

4792²⁰¹AV1 뉴클레오티드

Caagccagtcctggccagtatgggtcctgcagttggaactatgtacacatattcatggatt
 gggctcgaagcgtggcagcgggtggctctgggtggctcagcagcaaatctgttaggtatgg
 agcgggtctgacatccagatgactcagtcctcctagctccctgtccgcctctgtgggggac
 cagtcacacatcacatgcagagccagccaggatattctagttacctgaaactggtatcagc
 agaagcccgaaaagcacctaagctgctgatctactatacctccaggtgcactctggcgt
 gccagtcggttcagtggtcagggagcggaaacgacttcactttaccatctcaagcctg
 cagccagaggatattgccacatactattgtcagcagggcaatacactgccctacactttg
 gccaggggacaaagtggaatcaaacgtacgggtggctgcaccatctgtcttcatctccc
 gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttggtgcctgctgaataaacttc
 tatccagagagggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactccc
 aggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagaccctgac
 gctgagcaaaagcagactacgagaaaacaaaagtctacgcctgcgaagtcacccacagggc
 ctgagctcgccctcacaagagcttcaacaggggagagtgt (서열번호 120)

4792²⁴⁷AV1 아미노산

QQSGQYGS CSWNYVHI FMD CGSSGGSGGSSSTFFPGMFGGSDIQMTQSPSSLASVGD
 RVTITCRASQDISSYLNWYQKPKGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGGTDFTFTISSL
 QPEDIATYYCQGNLTPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
 YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
 LSSPVTKSFNRGEC (서열번호 121)

[0599]

4792²⁴⁵⁷AV1 뉴클레오티드

Caaggccagtcctggccagtatgggtcctgcagttggaactatgtacacatattcatggatt
 gcggctcagcgggtggcagcgggtggctctgggtggctcaagbacatttccattcgggtatgtt
 cggcgggtcttgacatccagatgactcagtcctcctagctccctgtccgcctctgtgggggac
 cgagtcaccatcacatgcagagccagccaggatatttctagttacctgaaactgggtatcagc
 agaagcccggaaaagcacctaagctgctgatctactatacctccaggctgcactctggcgt
 gccagtcgggttcagtggtcagggagcgggaaccgacttcaactttaccatctcaagcctg
 cagccagaggatattgccacatactattgtcagcagggcaatacactgccctacacttttg
 gccaggggaccaagggtgaaatcaaactgacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttccc
 gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttc
 tatccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaaatcgggtaactccc
 aggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctaagcctcagcagcaccctgac
 gctgagcaaaagcagactcagagaaaacaaaagtctacgcctgcgaagtcaacctcagggc
 ctgagctcgcctgtcacaaaagagcttcaacaggggagagtggt (서열번호 122)

4792²⁴⁵⁸AV1 아미노산

QGQSGQYGSCSWNYVHIFMDCGSSGGSGGSGGSPVGYTSSLGGSDIQMTQSPSLSASVGD
 RVTITCRASQDISSYLNWYQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL
 QPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFF
 YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
 LSSPVTKSFNRGEC (서열번호 123)

4792²⁴⁵⁸AV1 뉴클레오티드

Caaggccagtcctggccagtatgggtcctgcagttggaactatgtacacatattcatggatt
 gcggctcagcgggtggcagcgggtggctctgggtggctcaactgttgatatacagtagtct
 gggcgggtcttgacatccagatgactcagtcctcctagctccctgtccgcctctgtgggggac
 cgagtcaccatcacatgcagagccagccaggatatttctagttacctgaaactgggtatcagc
 agaagcccggaaaagcacctaagctgctgatctactatacctccaggctgcactctggcgt
 gccagtcgggttcagtggtcagggagcgggaaccgacttcaactttaccatctcaagcctg
 cagccagaggatattgccacatactattgtcagcagggcaatacactgccctacacttttg
 gccaggggaccaagggtgaaatcaaactgacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttccc
 gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttc
 tatccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaaatcgggtaactccc

[0600]

aggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacccctgac
gctgagcaaaagcagactacgagaaaacaaaagtctacgcctgcgaagtcaacctcagggc
ctgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt (서열번호 124)

4792³⁴⁶AV1 아미노산

QGQSGQYGSCSWNYVHI FMDCGSSGGSGGSDWLYWPGIGGSDIQMTQSPSSLASVGD
RVTITCRASQDISSYLNWYQKPKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGTDFTFTISSL
QPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNMF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC (서열번호 125)

4792³⁴⁶AV1 뉴클레오티드

Caaggccagtctggccagtattgggtcctgcagttggaactatgtacacatatcatggatt
gcggctcgagcgggtggcagcgggtggctctgggtggctcagactgggtataactggcctggat
tggcgggtcttgacatccagatgactcagctctcctagctccctgtccgcctctgtgggggac
cgagtcaccatcacatgcagagccagcaggatatttctagttacctgaaactggatcagc
agaagcccgaaagcacctaaagctgctgatctactatactccaggctgcaactctggcgt
gcccagtcgggtcagtggtcagggagcgaacogacttcaactttaccatctcaagcctg
cagccagaggatattgccacatactatgtcagcagggcaatacactgccctacacttttg
gccaggggaccaaagggtgaaatcaaacgtacgggtggctgcaacctctgtcttcatcttccc
gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttc
tatcccagagagccaaagtacagtggaaggtggaatacgcctccaatcgggtaactccc
aggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacccctgac
gctgagcaaaagcagactacgagaaaacaaaagtctacgcctgcgaagtcaacctcagggc
ctgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt (서열번호 66)

[0601]

[0602]

활성화가능한 항체 활성화 정도는 IL6R에 대한 항-IL6R 부모 항체의 결합과 비교하여 활액에서 항온반응 후, 인
간 IL6R에 결합하는 활성화가능한 항체의 능력을 측정하는 ELISA 형식으로 결정하였다. 간략하게, Nunc
Maxisorp 플레이트를 밤새 4°C에서 100 μ l/웰(마이크로리터/웰)의 PBS, pH 7.4 중 500-ng/mL의 인간 IL6R 용액
(R and D Systems, Cat No. 227-SR/CF)으로 코팅하였다. 플레이트를 3회 PBST(PBS, pH 7.4, 0.05% Tween-20)로
세척하였다. 다음으로 웰을 실온에서 2시간 동안 PBST 중 200 μ l/웰, 2% NFD(탈지 분유)로 차단하였다. IL6R-
코팅된 플레이트를 3회 PBST(PBS, pH 7.4, 0.05% Tween-20)로 세척하였다. 각각의 활성화가능한 항체 - 활액
반응 혼합물의 일련의 희석물과 부모 항-IL6R 항체의 일련의 희석물을 IL6R-코팅된 ELISA 플레이트의 적절한 웰
에 추가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 항온반응 시킨 후, 3회 PBST(PBS, pH 7.4, 0.05% Tween-20)로
세척하였다. 2% NFD-PBST 중 100 μ l/웰 1:3000 희석 염소-항-인간 IgG(Fab 특이적, Sigma Cat No. A0293)를
추가하고, 플레이트를 1시간 동안 실온에서 항온반응시켰다. 플레이트를 6회 PBST(PBS, pH 7.4, 0.05% Tween-
20)로 세척하고 TMB 및 1 N HCl로 현상하였다.

[0603]

표 6은 이 실험의 결과를 제공한다. 데이터는 표 6의 기질을 포함하는 항-IL6R 활성화가능한 항체가 RA 환자에
서 얻은 직어도 일부 활액 샘플(Syf)에 의해 절단됨을 보여준다.

표 6

표 6. 활성화가능한 항체 활성화

기질 / 서열	생체내 활성화	SyF 에서 활성화	SyF 에서 발생률
10419 ISSGLSS (서열번호 159)	<5%	>30%	3/3
559 QNQALRMA (서열번호 15)	<5%	20%	3/3
601 AQNLLGMV (서열번호 16)	<5%	>30%	3/3
3457 STFPFGMF (서열번호 17)	10%	>50%	3/3
3458 PVGYTSSL (서열번호 18)	10%	20%	3/3
3463 DWLYWPGI (서열번호 19)	<5%	>30%	3/3

[0604]

[0605] 실시예 2. 종양 성장을 억제하는 MMP-절단성 기질을 갖는 활성화가능한 항-EGFR 항체

[0606] 이 실시예는 H292 이종이식 폐암 모델에서 종양 성장을 억제하는, 아미노산 서열 CISPRGCPDGPYVMY(서열번호 160)을 포함하는 마스킹 모이어티, MMP14 기질 520(본원에서 MN520라고도 함) ISSGLSS(서열번호 14)를 포함하는 절단 모이어티, 및 항-EGFR 항체 C225v5의 중쇄(서열번호 56) 및 경쇄(서열번호 59)를 함유하는 활성화가능한 항-EGFR 항체의 능력을 입증하며, 여기서 전체 활성화가능한 항체 구성체는 본원에서 Pb-MN520이라고 한다. 활성화가능한 항체의 경쇄의 입체형태는 마스킹 모이어티 - MMP 기질 - C225v5의 경쇄이다.

[0607] 도 1a는 상이한 시점에 투여된 Pb-520(12.5 mg/kg, 파란 실선) 및 IVIG(12.5 mg/kg, 녹색 점선)를 사용하여 치료된 H292 이종이식 종양-보유 마우스에서 확인된 효과를 도시한 그래프이다. 데이터는 평균 종양 부피 ± SEM 으로 표시한다.

[0608] 도 1b는 H292 종양 보유 마우스에서 Pb-520 활성화가능한 항체의 전신 안정성을 도시한 그래프이다. 혈액 샘플은 7일에 후안구 출혈을 통해 얻고 기질 520의 순환 안정성은 모세관 전기영동(GXII; Caliper LifeSciences)을 사용하는 IgG 풀다운 분석에 의해 결정한다. 절단 및 미절단 경쇄의 농도는 LabChip GX 소프트웨어(Caliper LifeSciences)를 사용해 결정하였다.

[0609] 실시예 3. 재료 및 방법

[0610] 시약 및 균주: 스트렙타비딘-접합된 파이코에리쓰린(SA-PE)(Invitrogen, Life Technologies)을 개질없이 사용하였다. 인간 MMP9(Research & Diagnostics Systems, Inc.)는 공급 프로토콜에 따라 활성화시켰고 개질없이 사용하였다. 인간 MMP14(Research & Diagnostics Systems, Inc.)는 공급된 프로토콜에 따라 활성화시키고 개질없이 사용하였다. 인간 플라스민(Haematologic Technologies Inc.)은 개질없이 사용하였다. 인간 tPA(Molecular Innovations)는 개질없이 사용하였다. Mona(단핵구 어댑터 단백질)의 SH3 도메인에 융합된 YPet은 CytomX Therapeutics에서 생산하였고 개질없이 사용하였다. MMP14 완충액 HCM(50 mM HEPES(pH 6.8), 10 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂)을 사용하였다. MMP9 완충액 TCNB(50 mM Tris-HCl, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, 0.05%(w/v) Brij-35, pH 7.5)를 사용하였다. 플라스민 완충액(50mM Tris-Cl pH 7.5, 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA)을 사용하였다. TBST(50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween20, pH 7.4)를 사용하였다. 이.콜라이 MC1061(Casadaban et al., JMB 138(2):179-207(1980))를 사용하였다. 모든 박테리아 성장은 다른 항생제를 투여하지 않으면, 34 µg/mL 클로람페니콜이 보충된 루리아-버타니(LB) 액체 배지에서 강력하게 진탕하면서 37°C에

서 수행하였다.

[0611] 기질 절단 및 스캐폴드 안정성 분석: 스크리닝 및 클론 분석을 위해서, 밤샘 배양은 신선한 배지(1:50)로 희석하여 서브배양하고 1.5-2시간 동안 성장시켰다. 서브배양물을 이어서 0.04% 아라비노스로 유도시키고 진탕하면서 37°C에서 45분 내지 1시간 동안 항온반응시켰다. 추가 성장을 중지시키고 세포를 얼음 상에서 15분 내지 1시간 동안 항온반응시켰다. 세포 분취액을 얻고 PBS(pH 7.4)로 세척하였다. 세포를 원심분리하여 펠렛화시키고, 상등액을 제거하고 세포를 효소를 함유하는 반응 완충액에 재현탁시켰다. 반응 혼합물을 37°C에서 정지상태로 항온반응시켰다. 반응을 중단시키기 위해서, 세포를 제거하고, PBS에 10배로 희석하고, 원심분리하여 펠렛화시키고, (CLiPS) SA-PE(20 µg/mL) 또는 YPet-MONA(50 nM)를 함유하는 PBS에 재현탁시켰다. 얼음에서 항온반응(30분)시킨 후, 세포를 PBS로 세척하고 FACSAria™ 세포 분리기를 사용해 분석하였다.

[0612] MMP9 프로테아제 절단 분석을 위해서, 배양물을 45분 내지 1시간 동안 유도시켰다. MMP9에 대한 반응 완충액은 TCNB였다. MMP9 가수분해에 대한 어세이는 신선한 세포를 1시간 동안 5 nM - 25 nM MMP9와 항온반응시킨 후 수행하였다. 기질 부위에 측정할 영역의 기준값 가수분해(그들 내용 전체를 참조하여 본원에 편입시키는, 2014년 2월 12일 국제 공개 특허 출원 WO 2014/026136으로 공개된, 2013년 8월 9일 출원된 PCT 특허 출원 PCT/US13/54378에 기술된 플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP를 사용함)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 발생되었음을 보장하는 각각의 반응 조건 하에서 측정하였다.

[0613] MMP14 프로테아제 절단 어세이의 경우, 배양물을 45분 내지 1시간 동안 유도시켰다. MMP14에 대한 반응 완충액은 HCM이었다. MMP14 가수분해에 대한 어세이는 1시간 동안 3 nM - 250 nM MMP14와의 반응 후에 수행하였다. 기질 부위에 측정할 영역의 기준값 가수분해(본원에서 기술한 플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 발생되었음을 보장하는 각각의 반응 조건 하에서 수행하였다.

[0614] 인간 플라스민 안정성 어세이를 위해서, 플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP를 사용하였고, 배양물을 45분 내지 1시간 동안 유도하였다. 플라스민에 대한 반응 완충액은 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된 50 mM Tris-HCl, pH 7.5였다. 플라스민 가수분해를 위한 어세이는 1시간 동안 플라스민과 반응 후 수행하였다.

[0615] 인간 tPA 안정성 어세이를 위해서, 플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP를 사용하였고, 배양물을 45분 내지 1시간 동안 유도하였다. tPA에 대한 반응 완충액은 TBST였다. tPA 가수분해에 대한 어세이는 1시간 동안 tPA와의 반응 후에 수행하였다.

[0616] 아미노 및 카르복시 말단 표지화 조건: 스트렙타비딘 접합된 파이크에리쓰린(SAPE)을 CPX의 N-말단 상의 스트렙타비딘 결합 친화성 리간드를 표지화하는데 사용하였다. Mona의 SH3 도메인에 융합된 형광발광 단백질 YPet를 CPX의 C-말단 상의 MONA 결합 친화성 리간드를 표지화하는데 사용하였다. 프로테아제 반응없이 세포의 최적 표지화를 위해서, 세포를 30분간 4°C에서 SAPE(20 µg/mL) 또는 YPet-MONA(50 nM)와 항온반응시켰다. 이하의 기술된 실시예를 위해서, 30분 항온반응을 사용하였다.

[0617] 동역학적 데이터 분석: 세포 표면 전시된 펩티드 기질의 전환 정도는 프로테아제 처리시 클로날 세포 개체군의 평균 형광발광 변화를 측정하는 유세포측정법을 사용해 직접 측정하였다. 구체적으로, 각 샘플에 대해서, 전환율은 다음의 식을 사용해 유세포측정 분석에 의해 결정하였다:

$$[0618] \text{전환율} = \frac{FL_- - FL_+}{FL_- - FL_0} \quad [1]$$

[0619] 여기서 (FL-)은 효소없이 항온반응 후 형광발광성이고, (FL+)는 효소와 항온반응 후 형광발광이며, (FL₀)는 미표지화 세포의 형광발광이다. 사용한 예상 기질 농도가 표적 프로테아제에 대한 기질의 예상 K_M 보다 상당히 낮으면, 미카엘리스-멘텐 모델을 식 [2]로 단순화시켜서, 기질 전환율을 식 [3]과 같이 표시할 수 있다:

$$[0620] \frac{d[S]}{dt} \approx \frac{k_{cat}}{k_M} [S][E] \quad [2]$$

$$[0621] \text{전환율} = 1 - \exp\left(-\frac{k_{cat}}{k_M} \cdot [E] \cdot t\right) \quad [3]$$

[0622] 여기서 [S]는 기질 농도이고, [E]는 효소 농도이며, t는 시간이다. 이차 속도 상수(k_{cat}/K_M)를 결정하기 위해서, 방정식 [3]을 다음과 같이 단순화시켰다:

$$\frac{k_{cat}}{K_M} = -\ln(1-C)/(t \cdot p)$$

[0623] 여기서 C는 생성물 전환율이고, t는 시간이며, p는 프로테아제 농도이다.

[0625] **서열 데이터 분석 - 지정된 패밀리:** 기질을 Ion Torrent™ 서열분석(예를 들면, [Rothenberg, JM, Nature 475, 348-352] 참조)에 제출하였다. 미가공 이온 토렌트 판독물은 단지 가변 펩티드 삽입부를 얻기 위해 불변 벡터 서열로 잘라내었다. 삽입 서열을 번역하고, 중지 코돈이 있는 서열은 추가 분석에서 배제하였다. 각 서열의 빈도는 관찰된 모든 실행가능 펩티드 판독물에서 관찰된 횟수에 의해 얻었다. 선택전 각 서열의 빈도에 대해 선택 후 각 서열의 관찰된 빈도를 비교하여서 서열의 농축물을 얻었다. 이들 데이터로부터 개별 서열을 동정하고 단리하였으며, 서열을 CLC 메인 랩(CLC Main Workbench 6.6.2, 온라인에서 이용가능)에서 정렬시켰다. 정렬 파일을 Jalview(예를 들면, [Waterhouse, A.M., et al., 2009, Bioinformatics 9, 1189-1191] 참조함)에 이입시켰고, 평균 거리 트리는 BLOSUM62 알고리즘(S Henikoff S et al., 1992, Proc Natl Acad Sci U S A. 89, 10915-10919)을 사용해 어셈블리하였다. 서열의 제한군은 관심 서열에 가장 가까운 클러스터의 구성원을 포함한다. 서열의 확장군은 가장 가까운 공통 조상(적용가능한 경우)을 공유하는 가지의 구성원과 서열의 제한군을 포함한다.

[0626] **실시예 4. 플랫폼 스캐폴드의 기질 풀의 선택 및 특징규명**

[0627] 전체 세포 상에 다수 카피수 기질 디스플레이의 사용은 MMP9에 의해 절단된 기질 개체군을 선택할 수 있게 하였다. 재조합 인간 MMP를 사용하는, 2010년 2월 23일에 공개된 미국 특허 제7,666,817호 B2에 기술된 바와 같이 선택을 수행하였다. 기질 부위에 측정된 영역의 기준값 가수분해(플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 발생되었음을 보장하는 각 반응 조건 하에서 수행하였다. 선택된 풀은 MMP9 및 MMP14를 사용해 시험하였다. 도 2a 및 2b는 TCNB 완충액 중 5 nM의 MMP9에 의한 풀 SMP87의 절단을 도시한다.

[0628] **실시예 5. 플랫폼 스캐폴드에서 기질 절단 동역학의 특징규명**

[0629] 전체 세포 상의 복수-카피수 기질 디스플레이의 사용은 절단 동역학의 단순하고 직접적인 정량적 특징규명을 가능하게 한다. 결과적으로, 유세포측정을 사용하여 기질 전환을 기초로 개별 단리된 클론을 등급화하고, 클론을 DNA 서열분석을 통해 동정하였다. 이러한 방식으로, 각 클론에 대한 전환 정도를 몇몇 상이한 프로테아제 농도에서 결정할 수 있었고 미카엘리스-멘텐 모델(동역학 데이터 분석 섹션)에 피팅하였다. 관찰된 2차 속도 상수 (k_{cat}/K_M)는 각 기질 대 MMP9에 대해 결정하였다. 기질 부위에 측정된 영역의 기준값 가수분해(플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하기 위해 각 반응 조건 하에서 측정하였다. 예를 들면, 도 3a 및 3b는 TBST 중 5 nM MMP9에 의한 아미노산 서열 VAGRSMRP(서열번호 484)을 포함하는 기질의 절단을 보여준다.

[0630] **실시예 6. 플랫폼 스캐폴드에서 차세대 서열분석 빈도 및 기질 절단 동역학의 상관관계**

[0631] 농축된 기질의 최종 풀은 이온 토렌트 차세대 서열분석을 사용해 서열분석하였다. 미가공 이온 토렌트 판독물은 단지 가변 펩티드 삽입부를 얻도록 불변 벡터 서열로 잘랐다. 삽입 서열을 번역하고, 중지 코돈이 있는 서열은 추가 분석에서 배제하였다. 클론의 선택(빈도 범위를 전시함)은 기능적 분석을 위해 선택하였다. 선택된 클론은 인간 MMP9로 절단하였고, k_{cat}/K_M 을 각각에 대해 결정하였다. 풀 중 클론 카피수의 로그를 k_{cat}/K_M 의 로그에 대해 그래프화하였다. 도 4는 특정 절단 모이어티의 빈도(카피수) 및 MMP9에 의해 절단되는 그들의 능력(k_{cat}/K_M $M^{-1} s^{-1}$) 간 상관관계를 도시한다.

[0632] **실시예 7. 플랫폼 스캐폴드에서 기질 풀의 선택 및 특징규명**

[0633] 전체 세포 상에서 복수-카피 기질 디스플레이의 사용은 MMP14에 의해 절단된 기질 개체군의 선택을 가능하게 하였다. 재조합 인간 MMP14를 사용하여, 미국 특허 제7,666,817호 B2에 기술된 대로 선택을 수행하였다. 기질 부위에 측정된 영역의 기준값 가수분해(플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP를 사용함)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하는 각각의 반응 조건 하에서 측정하였다. 선택된 풀은 MMP9 및 MMP14로 시험하였다. 도 5a 및 5b는 HCM 완충액 중 60 nM인 MMP14에 의한 풀 SMP39의 절단을 보여준다.

[0634] **실시예 8. 플랫폼 스캐폴드에서 기질 절단 동역학의 특징규명**

[0635] 전체 세포 상의 복수 카피 기질 디스플레이의 사용은 절단 동역학의 간단하고 직접적인 정량적 특징규명을 가능하게 한다. 결과적으로, 유세포측정법을 사용하여 기질 전환을 기초로 개별 단리된 클론을 등급화하고, 클론을 DNA 서열분석하여 동정하였다. 이러한 방식으로, 각 클론에 대한 전환 정도는 몇몇 상이한 프로테아제 농도에서 결정할 수 있었고 미카엘리스-멘텐 모델(동역학 데이터 분석 섹션)에 피팅하였다. 관찰된 2차 속도 상수(k_{cat}/K_M)는 MMP14에 대해서 각 기질에 대해 결정하였다. 기질 부위에 특정한 영역의 기준값 가수분해(플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP를 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하는 각 반응 조건 하에서 측정하였다. 예를 들어서, 도 6a 및 6b는 HCM 완충액 중 30 nM MMP14에 의한 아미노산 서열 QNQLRMA(서열번호 15)을 포함하는 기질의 절단을 보여준다.

[0636] **실시예 9. 활성화가능한 항체의 시험관내 기질 활성**

[0637] 이 실시예는 활성화가능한 항체에 도입시 본원의 기질의 시험관내 활성을 입증한다.

[0638] 이들 실험에서 동정된 몇몇 기질은 그 전체로 참조하여 본원에 편입되는, PCT 공개 특허 출원 WO 2013/163631에 기술되어 있는, 세톡시말의 C225v5 변이체 및 3954 마스킹부를 갖는 활성화가능한 항체에 삽입되었다.

[0639] MMP9 또는 MMP14에 의해 절단되는 최종 활성화가능한 항체에서 기질의 능력을 다음과 같이 결정하였다. MMP9 프로테아제 분해는 TCNB, 50 mM Tris-HCl, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, 0.05%(w/v) Brij-35, pH 7.5에서 수행하였다. MMP14 분해는 50 mM HEPES(pH 6.8), 10 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂에서 수행하였다. 활성 부위 적정된 MMP9 또는 MMP14의 다양한 농도를 기질 대 프로테아제 비율이 적어도 50으로 유지되도록 고정된 활성화가능한 항체 농도와 배합하였다. MMP9 기질을 포함하는 샘플을 37°C에서 최대 24시간 동안 항온반응시켰다. MMP14 기질을 포함하는 샘플은 37°C에서 4시간 동안 항온반응시켰다. 반응을 중지시키기 위해서, 95°C에서 10분간 20 mM 2-머캅토에탄올을 함유하는 7 μ l의 HT 단백질 익스프레스 샘플 완충액(Caliper LifeSciences)에 5 μ l의 분해물을 추가하였다. 열 변성 후, 32 μ l의 ddH₂O를 추가하고 샘플을 제조사의 지시서에 따라서 LabChip GXII 상에서 분석하였다. LabChip GXII 소프트웨어를 사용하여 경쇄 피크 영역을 정량하였다. 생성물 전환은 경쇄 피크 영역을 다음의 방정식에 이입하여 계산하였다: 절단된 LC/(절단된 LC + 미절단된 LC), LC = 경쇄. k_{cat}/K_M 값은 다음의 식으로 결정하였다:

[0640]
$$\frac{k_{cat}}{K_M} = -\ln(1-C)/(t \cdot p)$$

[0641] 여기서 C는 생성물 전환율이고, t는 시간(들)이며, p는 프로테아제 농도(M)로서, 기질 농도가 K_M 이하이고 프로테아제 농도를 초과하는 것으로 가정한다.

[0642] MMP14에 의한 절단에 대해 시험된 MMP14에 의한 절단에 대해 선택된 기질을 포함하는 최종 활성화가능한 항체는 k_{cat}/K_M 값이 MMP14에 대해서 약 400 내지 60,000 M⁻¹s⁻¹ 범위였다. MMP9에 의한 절단에 대해 선택된 기질을 포함하는 최종 활성화가능한 항체는 MMP9에 의해 절단되었다.

[0643] **실시예 10. 생체내 활성화가능한 항체의 기질 안정성**

[0644] 이 실시예는 활성화가능한 항체에 도입되고 마우스에 주사되는 경우 본원의 기질의 생체내 안정성을 입증한다.

[0645] 3마리 누드 마우스(Cr1:NU-Foxn1nu)는 0일에 12.5 mg/kg으로 각 활성화가능한 항체의 단일 IP 용량을 받았다. CO₂ 질식에 의해 4일(투약 후 ~96시간)에 마우스를 안락사시켰고, 혈액을 혈장-EDTA로서 즉시 채혈하고 -80°C에 저장하였다.

[0646] 활성화가능한 항체는 자성 비드를 사용해 항-인간 IgG 면역침전법에 의해 혈장으로부터 정제하였다. 용리된 활성화가능한 항체는 k_{cat}/K_M 섹션에 기술된 바와 같이 모세관 전기영동에 의한 분석을 위해 준비하였다. 간략하게, 5 μ l의 용리된 IgG를 2-머캅토에탄올을 포함하는 7 μ l의 단백질 익스프레스 샘플 완충액에 추가하였다. 순환 안정성의 정량은 생성물 전환의 정량과 동일하였다.

[0647] MMP14에 의한 절단에 대해 선택된 본원의 기질을 포함하는 활성화가능한 항체 10개 중에서, 7개는 채취된 혈장

샘플에서 20% 미만의 절단을 입증하였다. MMP9에 의한 절단에 대해 선택된 본원의 기질을 포함하는 활성화가능한 항체 7개 중에서, 4개는 채취된 혈장 샘플에서 20%를 넘지 않는 절단을 입증하였다.

[0648] **실시예 11. 재료 및 방법**

[0649] **시약 및 균주:** 인간 MMP9(카탈로그 no. 911-MP, Research & Diagnostics Systems, Inc.)은 공급된 프로토콜에 따라 활성화시키고 개질없이 사용하였다. 인간 MMP14(카탈로그 no. 918-M, Research & Diagnostics Systems, Inc.)는 공급된 프로토콜에 따라 활성화시키고 개질없이 사용하였다. 인간 플라스민(카탈로그 no. HCPM-0140, Haematologic Technologies Inc.)을 개질없이 사용하였다. 항-EE 단일클론 항체(Covance, Princeton, NJ)는 Alexa 647(Life Sciences)로 표지화하였고 다른 개질없이 사용하였다(EE647로 명명). 이. 콜라이 MC1061 또는 MC1061 유래된 균주(DH10β)를 모든 실험에서 사용하였다(Casadaban et al., JMB 138(2):179-207(1980)). 모든 박테리아 성장은 다른 항생제를 특정하지 않으면, 34 μg/mL 클로람페니콜(cm)이 보충된 루리아-버타니(LB) 액체 배지에서 강하게 진탕하면서 37°C에서 수행하였다.

[0650] **디스플레이 플랫폼:** 각각 실시양태의 8-아미노산 기질을 함유하도록 조각된, 디스플레이 플랫폼을 생성하고, 그 전체 내용을 참조하여 본원에 편입시키는 2014년 2월 13일 공개된, 국제 공개 특허 출원 WO 2014/026136에 기술된 대로 사용하였다. 성숙한(즉, 신호 펩티드 없음) CYTX-DP-XXXXXXXXX 디스플레이 플랫폼(서열번호 512)의 아미노산 서열은 도 7a에 도시하였다. XXXXXXXX(서열번호 514)는 각 기질이 삽입된 위치를 표시한다. 또한 그의 신호 펩티드, 즉, SP-CYTX-DP-XXXXXXXXX 디스플레이 플랫폼(서열번호 513)을 포함하는 CYTX-DP-XXXXXXXXX(서열번호 512) 디스플레이 플랫폼의 아미노산 서열을 역시 도 7b에 도시하였다.

CYTX-DP-XXXXXXXXX 디스플레이 플랫폼:

GQSGQEYMPMEGGSGQXXXXXXXXXSGGQGGSGGSGGSGGSSAYYGITAGPAYRINDWASIIYGVVG
VGYSGPGGSGYGFSGAGLQFNPMENVALDFSYEQSRIRSVVDVGTWILSVGYRFGSKSRATSTVTG
GYAQSDAQGMNKMGGFNLKRYEEDNSPLGVIGSFYTYTGGSGGSSGQAAGHHHHHHHH
(서열번호 512)

SP-CYTX-DP-XXXXXXXXX 디스플레이 플랫폼:

MKKIACLSALAAVLAFTAGTSVAGQSGQEYMPMEGGSGQXXXXXXXXXSGGQGGSGGSGGSGGSSA
YYGITAGPAYRINDWASIIYGVVGVGYSGPGGSGYGFSGAGLQFNPMENVALDFSYEQSRIRSVVDVG
TWILSVGYRFGSKSRATSTVTGGYAQSDAQGMNKMGGFNLKRYEEDNSPLGVIGSFYTYTGGSGG
SSGQAAGHHHHHHHHHH (서열번호 513)

[0651]

[0652] **기질 절단 및 절단 동역학 분석:** 클론 분석을 위해서, 밤샘 배양을 신선한 배지에 희석(1:40)하여 서브배양하고 1.5-2시간 동안 성장시켰다. 서브배양을 이후 0.04% 아라비노스로 유도하고 진탕하면서 37°C에서 40분 내지 1시간 동안 항온반응시켰다. 추가 성장을 중지시키기 위해서, 세포를 얼음 상에서 15분 내지 1시간 동안 항온반응시켰다. 세포 분취액을 회수하고 PBS(pH 7.4)로 세척하였다. 세포를 원심분리하여 펠렛화시키고, 상등액을 제거하고 세포를 효소를 함유하는 반응 완충액에 재현탁시켰고, 반응 혼합물은 진탕하면서 37°C에서 항온반응시켰다. 반응을 중지하기 위해서, 세포를 제거하고 PBS에 10배 희석하고, 원심분리하여 펠렛화시키고, EE647(mL 당 20 마이크로그램(본원에서는 ug/mL 또는 μg/mL이라고도함))를 함유하는 PBS에 재현탁시켰다. 얼음에서 항온반응(1시간)시킨 후, 세포를 PBS로 세척하고 Accuri C6 세포 분리기를 사용해 분석하였다.

[0653] MMP9 프로테아제 절단 어세이를 위해서, 배양물을 45분간 유도하였다. MMP9에 대한 반응 완충액은 150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂ 및 0.05%(w/v) Brij-35가 보충된, 50 mM Tris-HCl, pH 7.4였다. MMP9 가수분해를 위한 어세이는 1시간 동안 5 nM - 150 nM MMP9로 절단 후 수행하였다. 기질 부위에 측정된 영역의 기준값 가수분해("기질"이 비절단성 링커 GGGSGGGS(서열번호 515)인 예를 들면, CYTX-DP-NSUB, 디스플레이 플랫폼 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하는 각 반응 조건 하에서 측정하였다.

[0654] MMP14 프로테아제 절단 어세이를 위해서, 배양물은 45분간 유도시켰다. MMP14에 대한 반응 완충액은 10 mM CaCl₂ 및 0.5 mM MgCl₂이 보충된, 50 mM HEPES, pH 6.8였다. MMP14 가수분해를 위한 어세이는 1시간 동안 5 nM - 150 nM MMP14로 절단 후 수행하였다. 기질 부위에 측정된 영역의 기준값 가수분해(예를 들면, CYTX-DP-NSUB를 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하는 각 반응 조건 하에서 측정하였다.

[0655] 인간 플라스민 안정성 어세이를 위해서, 배양물을 45분간 유도하였다. 플라스민에 대한 반응 완충액은 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된, 50 mM Tris-HCl pH 7.4였다. 플라스민 가수분해를 위한 어세이는

1시간 동안 500 pM 플라스민으로 절단 후 수행하였다. 기질 부위에 측정된 영역의 기준값 가수분해(예를 들면, CYTX-DP-NSUB를 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하는 각 반응 조건 하에서 측정하였다.

[0656] **아미노 및 카르복실 말단 표지화 조건:** Alexa-647 접합된 항-EE 항체(EE647)는 CYTX-DP 디스플레이 플랫폼의 N-말단 상에 EE 결합 친화성 리간드를 표지화하는데 사용되었다. Alexa-647 접합된 항-His 항체(His647)를 CYTX-DP 디스플레이 플랫폼의 C-말단 상의 8His 결합 친화성 리간드를 표지화하는데 사용하였다. 프로테아제 반응없이 세포의 최적 표지화를 위해서, 세포를 1시간 동안 4°C에서 EE647(20 µg/mL) 또는 His647(2 µg/mL)과 항온 반응시켰다. 이하에 기술된 실시예를 위해서, 1시간 항온반응을 사용하였다.

[0657] **동역학 데이터 분석:** 세포 표면 전시된 펩티드 기질의 전환 정도는 프로테아제 처리 시 클로날 세포 개체군의 평균 형광발광의 변화를 측정하는 유세포측정법을 사용하여 직접 측정하였다. 구체적으로, 각 샘플에 대해서, 전환율은 다음의 상관식을 사용해 유세포측정 분석에 의해 결정하였다:

[0658]
$$\text{전환율}_{CLSP} = \frac{FL - FL_+}{FL - FL_0} \quad [1]$$

[0659] 상기 식에서, (FL)은 효소없이 항온반응 후 형광발광이고, (FL₊)는 효소와 항온반응 후 형광발광이며, (FL₀)는 미표지된 세포의 형광발광이다. 사용된 예상 기질 농도가 표적 프로테아제에 대한 기질의 예상 K_M 보다 상당히 낮으면, 미카엘리스 멘텐 모델을 다음의 식 [2]로 단순화시켜서, 기질 전환율을 식 [3]과 같이 표시할 수 있다:

[0660]
$$\frac{d[S]}{dt} \approx -\frac{k_{cat}}{k_M} [S][E] \quad [2]$$

[0661]
$$\text{전환율}_{MM} = 1 - \exp\left(-\frac{k_{cat}}{k_M} [E]t\right) \quad [3]$$

[0662] 여기서 [S]는 기질 농도이고, [E]는 효소 농도이며, t는 시간이다. 2차 속도 상수(k_{cat}/K_M)를 결정하기 위해서, 각 기질에 대한 시간 의존적 전환율을 식 [3]에 피팅하였다.

[0663] **실시예 12. CYTX-DP 디스플레이 플랫폼에서 기질 절단성의 특징규명**

[0664] 이 실시예는 플라스민이 아닌 MMP에 의해 절단되는 실시양태의 기질의 능력을 입증한다.

[0665] 전체 세포 상의 복수 카피 기질 디스플레이의 사용은 절단 동역학의 단순하고 직접적인 정량적 특징규명을 가능하게 한다. 기질을 코딩하는 클론은 DNA 서열분석에 의해 동정하였고, CYTX-DP 디스플레이 플랫폼으로 서브클로닝하여서 발현된 디스플레이 플랫폼이 XXXXXXXX(서열번호 514) 대신에 8-아미노산 기질을 함유하게 한다. 개별 기질 전시 클론(총 127 독립적 기질-함유 디스플레이 플랫폼)을 MMP9 또는 MMP14(표적 프로테아제, 즉 기질을 선택하는데 사용된 프로테아제) 및 플라스민(오프-표적 프로테아제)에 의한 절단에 대해 평가하였고; 턴오버는 유세포측정법으로 결정하였다. 31개의 MMP9-선택된 기질이 서열번호 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23(풀유래의 MMP9 기질)의 아미노산 서열을 포함하는 기질의 공급원인 동일한 풀로부터 선택되었다. MMP9-선택된 기질 중 9개는 서열번호 328, 336, 337, 338, 339, 348, 349, 350 또는 351(MMP9 공통 서열)의 공통 아미노산 서열을 포함한다. 38개의 MMP14-선택된 기질은 서열번호 14, 15, 16, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 33(제1 풀유래의 MMP14 기질)의 아미노산 서열을 포함하는 기질의 공급원인 동일한 풀에서 선택되었다. MMP14-선택된 기질 중 10개는 서열번호 31 또는 32(제2 풀 유래의 MMP14 기질)의 아미노산 서열을 포함하는 기질 공급원인 동일 풀에서 선택되었다. 39개의 MMP14-선택된 기질은 서열번호 364-370, 379-393, 402-409, 420-424, 434-435, 450-452, 457, 470-472, 474, 또는 483(MMP14 공통 서열)의 공통 아미노산 서열에서 선택되었다.

[0666] 이러한 방식으로, 각 클론에 대한 절단 정도를 결정할 수 있었고, 데이터를 모아서 오프-표적 프로테아제가 아닌 표적 프로테아제에 의해 절단되는 클론의 비율을 결정하였다. 기질 부위체 측정된 영역의 기준값 가수분해(예를 들면, CYTX-DP-NSUB를 사용함)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 발생되었음을 보장하는 각 반응 조건 하에서 측정하였다. 결과를 표 9에 나타내었다.

표 9

표 9. 기질 절단성의 통계 요약

발견 노력	기질 군	50 nM MMP9 또는 MMP14 로 > 20% 절단	500 pM 플라스민으로 <20% 절단
MMP9-선별된 기질	시험된 모든 MMP9 기질	35% (40 중 14)	85% (40 중 34)
	풀 유래의 MMP9 기질	39% (31 중 12)	84% (31 중 26)
	MMP9 공통 기질	22% (9 중 2)	89% (9 중 8)
MMP14-선별된 기질	시험된 모든 MMP14 기질	85% (87 중 74)	94% (87 중 82)
	제 1 및 제 2 풀 유래 MMP14 기질	79% (48 중 38)	94% (48 중 45)
	제 1 풀 유래 MMP14 기질	79% (38 중 30)	95% (38 중 36)
	제 2 풀 유래 MMP14 기질	80% (10 중 8)	100% (10 중 9)
	MMP14 공통 기질	92% (39 중 36)	95% (39 중 37)
MMP9 및 MMP14 조합	전체	69% (127 중 88)	91% (127 중 116)

[0667]

[0668]

표 9는 (a) 150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 및 0.05%(w/v) Brij-35가 보충된, 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 중에 37°C에 서 1시간 동안 50 nM 인간 MMP9(카탈로그 no. 911-MP, Research & Diagnostics Systems, Inc., 공급된 프로토 콜에 따라 활성화하고 개질없이 사용함)와 항온반응시 적어도 20% 절단을 보이는 CYTX-DP 디스플레이 플랫폼에 서 시험된 MMP9-선택된 기질의 비율(50 nM MMP9를 사용하여 >20% 절단); (b) 10 mM CaCl₂, 및 0.5 mM MgCl₂가 보충된 50 mM HEPES, pH 6.8 중에 37°C에서 1시간 동안 50 nM 인간 MMP14(카탈로그 no. 918-MP, Research & Diagnostics Systems, Inc., 공급된 프로토콜에 따라 활성화시키고 개질없이 사용함)와 항온반응시 적어도 20% 절단을 보이는 CYTX-DP 디스플레이 플랫폼에서 시험된 MMP14-선택된 기질의 비율(50 nM MMP14를 사용해 >20% 절 단); 및 (c) 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된, 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 중에 37°C에서 1시 간 동안 500 pM 인간 플라스민(카탈로그 번호. HCPM-0140, Haematologic Technologies, Inc., 개질없이 사용함)과 항온반응시 20% 미만의 절단을 보이는 CYTX-DP 디스플레이 플랫폼에서 시험된 MMP9-선택 또는 MMP14-선택된 기질의 비율(500 pM 플라스민을 사용시 <20% 절단)을 나타낸다.

[0669]

실시예 13. CYTX-DP 디스플레이 플랫폼에서 기질 절단 동역학의 특징규명

[0670]

이 실시예는 다양한 기질의 절단 동역학을 입증한다.

[0671]

전체 세포 상의 복수 카피 기질 디스플레이의 사용은 절단 동역학의 단순하고 직접적인 정량적 특징규명을 가능 하게 한다. 클론은 DNA 서열분석에 의해 동정하였고, 전술한 실시예에 기술된 바와 같이 CYTX-DP-XXXXXXX(서열 번호 512) 디스플레이 플랫폼에 서브클로닝하였다. 72 개별 기질-전사 클론을 절단에 대해 평가하였고 그들의 표적 프로테아제에 의한 절단을 평가하기 위해 선택하였다. 각 클론의 전환 정도를 몇몇 상이한 프로테아제 농 도에서 결정할 수 있었고, 본원에 기술된 미카엘리스-멘텐 모델에 피팅하였다. 관찰된 k_{cat}/K_M 값을 기질 풀 내에 클론의 빈도에 대해 그래프화하였고 빈도와 k_{cat}/K_M 간의 상관관계를 확인하였다. 기질 부위에 측정한 영역의 기 준값 가수분해(예를 들면, CYTX-DP-NSUB를 사용함)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 발생하는 것을 보장하는 각 반응 조건 하에서 측정하였다. 결과를 표 10에 나타내었다.

표 10

표 10. 기질 동역학의 통계 요약

	기질 군	표적 프로테아제 $k_{cat}/K_M > 1 \times 10^2$	표적 프로테아제 $k_{cat}/K_M > 1 \times 10^3$	표적 프로테아제 $k_{cat}/K_M > 1 \times 10^4$
MMP9 기질	모든 시험된 MMP9 기질	100% (16 중 16)	100% (16 중 16)	63% (16 중 10)
	폴 유래의 MMP9 기질	100% (15 중 15)	100% (15 중 15)	67% (15 중 10)
	MMP9 공통 기질	100% (1 중 1)	100% (1 중 1)	0% (1 중 0)
MMP14 기질	모든 MMP-14	100% (55 중 55)	98% (55 중 54)	36% (55 중 20)
	제 1 및 제 2 폴 유래의 MMP14 기질	100% (47 중 47)	98% (47 중 46)	36% (47 중 17)
	제 1 폴 유래의 MMP14 기질	100% (38 중 38)	100% (38 중 38)	39% (38 중 15)
	제 2 폴 유래의 MMP14 기질	100% (9 중 9)	89% (9 중 8)	22% (9 중 2)
	MMP14 공통 기질	100% (8 중 8)	100% (8 중 8)	38% (8 중 3)
MMP9 및 MMP14 조합	전체	100% (71 중 71)	99% (71 중 70)	42% (71 중 30)

[0672]

[0673]

실시예 14. MMP 기질을 포함하는 활성화가능한 항체의 생체내 효능 및 인시츄 활성화

[0674]

이 실시예는 실시양태의 MMP 기질을 포함하는 활성화가능한 항체가 생체내에서 효과적임을 입증한다. 이 실시예는 또한 이러한 활성화가능한 항체가 예컨대 그 내용 전체를 참조하여 본원에 편입시키는 2014년 7월 10일에 공개된 국제 공개 특허 출원 WO 2014/107559에 기술된 바와 같은, 인시츄 이미지화 어세이에서 활성화가능함을 입증한다. 실시양태의 상이한 MMP 기질(1개 MMP9-선택 및 5개 MMP14-선택)을 포함하는 6개 활성화가능한 항체를 10 mg/kg 또는 12.5 mg/kg으로 H292 이종이식편 중앙-보유(폐암) 마우스에 투여하였다. 모든 6개 활성화가능한 항체는 또한 아미노산 서열 CISPRGCPDGPVVMY(서열번호 160)을 포함하는 마스킹 모이어티 및 경쇄(서열번호 59) 및 중쇄(서열번호 56)를 포함하는 항-EGFR 항체 C225v5 항체를 포함하였다. 활성화가능한 항체의 경쇄의 입체형태는 마스킹 모이어티-MMP 기질-C225v5의 경쇄였다. 모든 6개 활성화가능한 항체는 평균% Δ억제로 측정시 22% 내지 81% 범위의 중앙 성장 억제가 확인되었다. 평균% Δ억제는 (평균(C)-평균(CO))-(평균(T)-평균(TO))/(평균(C)-평균(CO))*100%로 계산하며, 이때 T는 현재 시험군 값이고, TO는 현재 시험군 초기값이며, C는 대조군 값이고, CO는 대조군 초기값이다. EGFR 항체 세특시맵은 이 실험에서 96-98% 억제가 확인되었다.

[0675]

동일한 6개 활성화가능한 항체는 WO 2014/107559의 실시예에 기술된 조건을 사용하여, H292 중앙 조직의 인시츄 이미지화 어세이에 이용하였다. 모든 6개 활성화가능한 항체가 활성화되었고, 모든 6개 MMP 기질이 절단되었으며 방출된 항체가 중앙 조직 상의 EGFR에 결합되었음이 확인되었다. 염색 신호는 세특시맵의 IHC 신호 강도의 15% 내지 65% 범위였다. 대체로, 각 활성화가능한 항체의 활성화 비율은 활성화가능한 항체가 H292 마우스 모델에서 입증한 효능과 양의 상관관계임이 확인되었다.

[0676]

10명의 삼중 음성 유방암 환자 유래의 조직을 WO 2014/107559의 실시예에 기술된 조건 하에서 MMP14-선택된 기질을 포함하는 항-Jagged 활성화가능한 항체(예를 들면, 그 내용을 전체로 참조하여 본원에 편입시키는, 2013년 12월 27일 공개된, 국제 공개 특허 출원 WO 2013/192550에 언급된 항-Jagged 활성화가능한 항체)를 사용하는 인시츄 이미지화에 제출하였다. 10개 조직 샘플 중 9개는 세특시맵의 IHC 신호 강도와 비교하여 15% 내지 100% 범위의 활성화가능한 항체 활성화 염색 점수를 나타냈다. 10개 조직 샘플 중 8개는 세특시맵의 IHC 신호 강도와 비교시 30% 내지 100% 범위의 활성화가능한 항체 활성화 염색 점수를 나타냈다.

[0677]

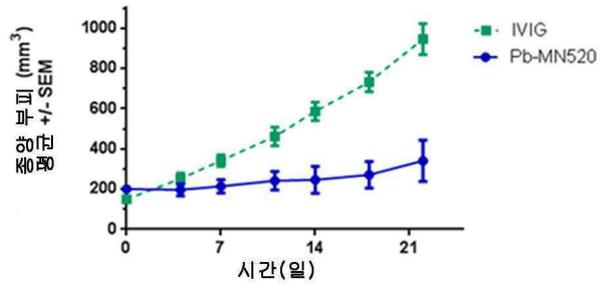
다른 실시양태

[0678]

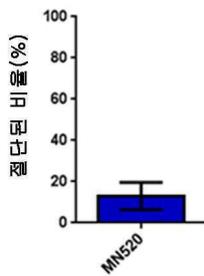
본 발명을 이의 구체적인 내용과 함께 설명하였지만, 상기의 내용들은 예시를 위한 것이고 본 발명의 범주를 한정하려는 것이 아니며, 본 발명은 첨부된 청구항의 범주에 의해 한정된다. 다른 측면, 장점, 및 변형이 이하의 범주에 속한다.

도면

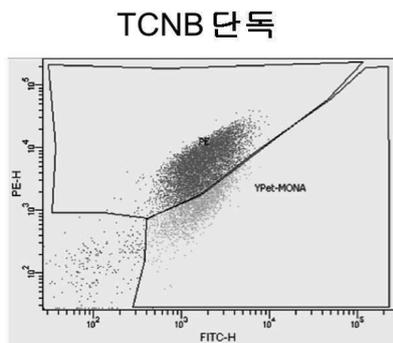
도면1a



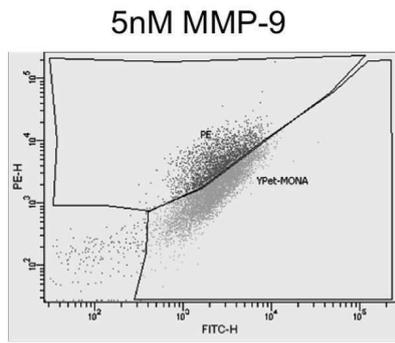
도면1b



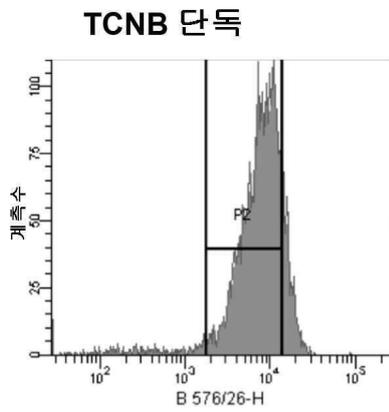
도면2a



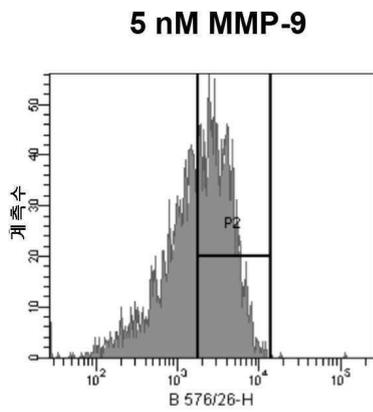
도면2b



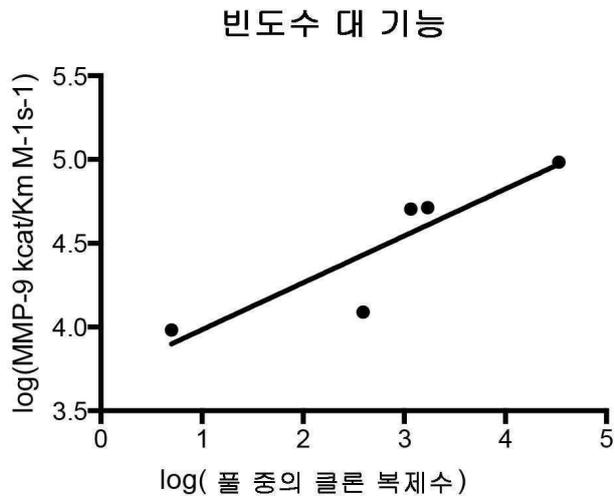
도면3a



도면3b

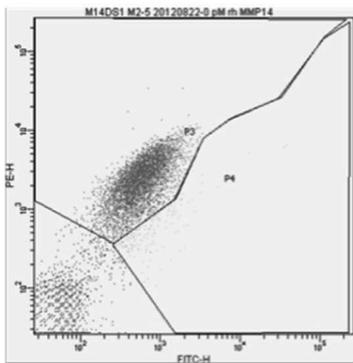


도면4



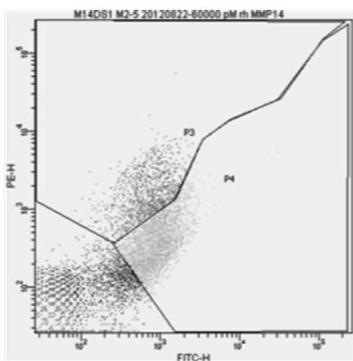
도면5a

HCM 단독

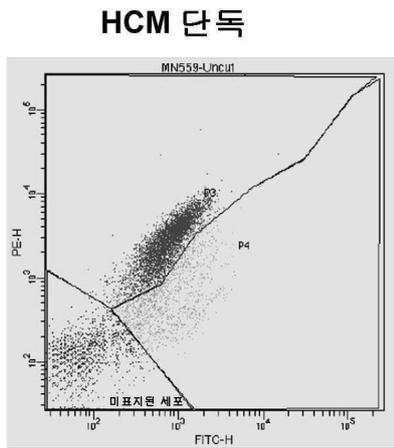


도면5b

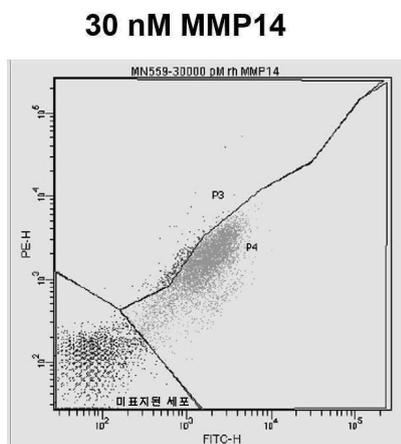
60 nM MMP14



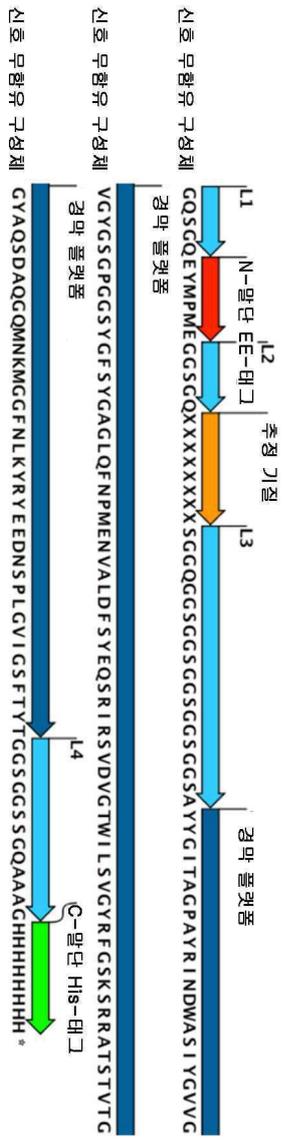
도면6a



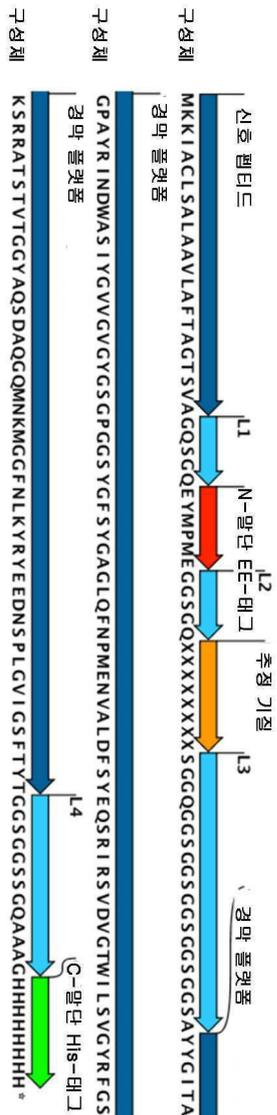
도면6b



도면7a



도면7b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> CytomX Therapeutics, Inc.
 Moore, Stephen James
 Nguyen, Margaret Thy Luu
 Hostetter, Daniel R.
 Vasiljeva, Olga
 Flandez, Jeanne Grace

<120> Matrix Metalloproteinase Substrates and Other Cleavable Moieties
 and Methods of Use Thereof

<130> CYTM-026/001WO 322001-2135

<140> PCT/US2014/057523
<141> 2014-09-25
<150> US 61/971,332
<151> 2014-03-27
<150> US 61/882,377
<151> 2013-09-25
<160> 515
<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> linking peptide
<220><221> REPEAT
<222> (1)..(5)
<223> May be repeated

<400> 1
Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> linking peptide
<220><221> REPEAT
<222> (1)..(4)
<223> May be repeated

<400> 2
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 3
<211> 4
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 3

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 4

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 5

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 6

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 7

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 8

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 9

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 9

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 10

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 11

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 11

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 12

Gly Ser Ser Gly Thr

1 5

<210> 13

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 13

Gly Ser Ser Gly

1

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 14

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser

1 5

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 15

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala

1 5

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 16

Ala Gln Asn Leu Leu Gly Met Val

1 5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 17

Ser Thr Phe Pro Phe Gly Met Phe

1 5

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 18

Pro Val Gly Tyr Thr Ser Ser Leu

1 5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 19

Asp Trp Leu Tyr Trp Pro Gly Ile

1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 20

Met Ile Ala Pro Val Ala Tyr Arg

1 5

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 21

Arg Pro Ser Pro Met Trp Ala Tyr

1 5

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 22

Trp Ala Thr Pro Arg Pro Met Arg

1 5

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 23

Phe Arg Leu Leu Asp Trp Gln Trp

1 5

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 24

Leu Lys Ala Ala Pro Arg Trp Ala

1 5

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 25

Gly Pro Ser His Leu Val Leu Thr

1 5

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 26

Leu Pro Gly Gly Leu Ser Pro Trp

1 5

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 27

Met Gly Leu Phe Ser Glu Ala Gly

1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 28

Ser Pro Leu Pro Leu Arg Val Pro

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 29

Arg Met His Leu Arg Ser Leu Gly

1 5

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 30

Leu Ala Ala Pro Leu Gly Leu Leu

1 5

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 31

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro

1 5

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 32

Leu Leu Ala Pro Ser His Arg Ala

1 5

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 33

Pro Ala Gly Leu Trp Leu Asp Pro

1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 34

Thr Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val

1 5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 35

Ser Ala Arg Gly Pro Ser Arg Trp

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 36

Thr Ala Arg Gly Pro Ser Phe Lys

1 5

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 37

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

1 5

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 38

Gly Gly Trp His Thr Gly Arg Asn

1 5

<210> 39

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 39

His Thr Gly Arg Ser Gly Ala Leu

1 5

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 40

Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly Gly

1 5

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 41

Ala Ala Arg Gly Pro Ala Ile His

1 5

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 42

Arg Gly Pro Ala Phe Asn Pro Met

1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 43

Ser Ser Arg Gly Pro Ala Tyr Leu

1 5

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 44

Arg Gly Pro Ala Thr Pro Ile Met

1 5

<210> 45

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 45

Arg Gly Pro Ala

1

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 46

Gly Gly Gln Pro Ser Gly Met Trp Gly Trp

1 5 10

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 47

Phe Pro Arg Pro Leu Gly Ile Thr Gly Leu

1 5 10

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 48

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro

1 5 10

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 49

Ser Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 50

Leu Ala Pro Leu Gly Leu Gln Arg Arg

1 5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 51

Ser Gly Gly Pro Leu Gly Val Arg

1 5

<210> 52

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 52

Pro Leu Gly Leu

1

<210> 53

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> spacer peptide

<400> 53

Gln Gly Gln Ser Gly Gln

1 5

<210> 54

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

Av1 Antibody Heavy Chain

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

 Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala 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> 57

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C225v4 Antibody Heavy Chain

<400> 57

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

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

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C225v6 Antibody Heavy Chain

<400> 58

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala 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 Ala 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> 59

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C225 Antibody Light Chain

<400> 59

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn

 20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

 35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr

 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 62

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc5

<400> 62

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 63

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Variable Heavy Chain Hc5

<400> 63

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

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

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

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Tyr His Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 64

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc7

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

<210> 65

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Variable Heavy Chain Hc7

<400> 65

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

115

<210> 66

<211> 774

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 3463 AV1

<400> 66

caaggccagt ctggccagta tgggtcctgc agttggaact atgtacacat attcatggat 60
 tgcggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggctcag actggttata ctggcctggt 120
 attggcggtt ctgacatcca gatgactcag tctcctagct cctgtccgc ctctgtgggg 180
 gaccgagtca ccatcacatg cagagccagc caggatattt ctagttacct gaactggtat 240
 cagcagaagc ccggaaaagc acctaagctg ctgatctact atacctccag gctgcactct 300
 ggcgtgccca gtcggttcag tggctcaggg agcgggaaccg acttcacttt taccatctca 360
 agcctgcagc cagaggatat tgccacatac tattgtcagc agggcaatac actgcctac 420

acttttggcc aggggaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tggtctgacc atctgtcttc 480
 atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540
 aataacttct atccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600
 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660
 agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720
 acctatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774

<210> 67

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc8

<400> 67

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

<210> 68

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> Variable Heavy Chain Hc8

<400> 68

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys His Ile Gly Arg Thr Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 69

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc13

<400> 69

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

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

<210> 70

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Variable Heavy Chain Hc13

<400> 70

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Glu 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 71

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc16

<400> 71

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

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc19

<400> 73

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

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

<210> 74

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Heavy Chain Hc19

<400> 74

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

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 75

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc21

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 76

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Heavy Chain Hc21

<400> 76

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45
Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 77

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc24

<400> 77

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 78

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Heavy Chain Hc24

<400> 78

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Ser Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Leu 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 79

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc26

<400> 79

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

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

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

<210> 80

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Heavy Chain Hc26

<400> 80

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 81

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc27

<400> 81

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

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

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 <210> 82
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Variable Heavy Chain Hc27
 <400> 82
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Pro Phe Tyr Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 83
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Variable Light Chain Lc28
 <400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 84

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Heavy Chain Hc28

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 85

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc30

<400> 85

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 86

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Heavy Chain Hc30

<400> 86

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
 115

<210> 87

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc31

<400> 87

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 88

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Heavy Chain Hc31

<400> 88

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

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

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

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 89

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc32

<400> 89

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

 100 105

<210> 90

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Heavy Chain Hc32

<400> 90

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser

115
 <210> 91
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Variable Light Chain Lc37
 <400> 91

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

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 <210> 92
 <211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Heavy Chain Hc37

<400> 92

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

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

 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc39

<400> 93

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 <210> 94
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Variable Heavy Chain Hc39
 <400> 94
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Glu 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

115

<210> 95

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc40

<400> 95

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

 100 105

<210> 96

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Heavy Chain Hc40

<400> 96

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 97

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable Light Chain Lc47

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 98
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Variable Heavy Chain Hc47
 <400> 98

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

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 99
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Variable 4B2 Light Chain
 <400> 99

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

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

 100 105

<210> 100

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable 4B2 Heavy Chain

<400> 100

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 101

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable 4D11 Light Chain

<400> 101

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
 85 90 95

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

100 105

<210> 102

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable 4D11 Heavy Chain

<400> 102

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

 Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 103

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable 4E7 Light Chain

<400> 103

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

<220>

<223> Variable 4E11 Light Chain

<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 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

 100 105

<210> 106

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable 4E11 Heavy Chain

<400> 106

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable 6B7 Heavy Chain

<400> 108

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

 100 105 110

Thr Val Ser Ser

 115

<210> 109

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable 6F8 Light Chain

<400> 109

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 110

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<

223> Variable 6F8 Heavy Chain

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 111

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4D11 Light Chain

<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 Ser Ile Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Leu 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

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 Glu Glu Met 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> 113

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4D11v2 Heavy Chain

<400> 113

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

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

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

Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr 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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala 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 Glu Glu Met 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

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 Xaa 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> 115

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 10419 AV1

<400> 115

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His
 1 5 10 15
 Ile Phe Met Asp Cys Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30
 Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Ser Ser Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 50 55 60
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

65 70 75 80
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

85 90 95

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110
 Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
 115 120 125
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
 130 135 140
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 145 150 155 160
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 165 170 175
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 180 185 190
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 195 200 205
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 225 230 235 240
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 245 250 255
 Glu Cys

<210> 116

<211> 774

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 10419 AV1

<400> 116

caaggccagt ctggccagta tgggtcctgc agttggaact atgtacacat attcatggat 60

tgcggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggctcag gtattagtag tggcttagc 120

agtggcggtt ctgacatcca gatgactcag tctcctagct ccctgtccgc ctctgtgggg 180

gaccgagtca ccatcacatg cagagccagc caggatattt ctagtacct gaactggtat 240
 cagcagaagc ccgaaaaagc acctaagctg ctgatctact atacctccag gctgcactct 300
 ggcggtgccc gtcggttcag tggctcaggg agcggaaccg acttcacttt taccatctca 360
 agcctgcagc cagaggatat tgccacatac tattgtcagc agggcaatac actgccttac 420
 acttttggcc aggggaccaa ggtggaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 480

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540
 aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600
 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660
 agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720
 acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774

<210> 117

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 559 AV1

<400> 117

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His

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

115 120 125
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

130 135 140
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 180 185 190

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

195 200 205
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

210 215 220
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

225 230 235 240
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

245 250 255
 Glu Cys

<210> 118

<211> 774

<

212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 559 AV1

<400> 118

caaggccagt ctggccagta tgggtcctgc agttggaact atgtacacat attcatggat 60
 tgcggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggctcac agaatcaggc attacgtatg 120
 gcaggcggtt ctgacatcca gatgactcag tctcctagct ccctgtccgc ctctgtgggg 180
 gaccgagtca ccatcacatg cagagccagc caggatattt ctagtacct gaactggtat 240
 cagcagaagc ccggaagaagc acctaagctg ctgatctact atacctccag gctgcactct 300

ggcgtgccca gtcggttcag tggctcaggg agcggaaaccg acttcacttt taccatctca 360
 agcctgcagc cagaggatat tgccacatac tattgtcagc agggcaatac actgccctac 420
 acttttggcc aggggaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tggetgcacc atctgtcttc 480
 atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540
 aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600
 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660
 agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720
 acctatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774

<210> 119

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 601 AV1

<400> 119

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

115

120

125

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

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

245 250 255
 Glu Cys

<210> 120

<211> 774

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 601 AV1

<400> 120

caaggccagt ctggccagta tgggtcctgc agttggaact atgtacacat attcatggat 60
 tgcggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggctcag cacagaatct gttaggtatg 120
 gtaggcggtt ctgacatcca gatgactcag tctcctagct cctgtccgc ctctgtgggg 180
 gaccgagtca ccatcacatg cagagccagc caggatattt ctagttacct gaactggtat 240
 cagcagaagc ccggaaaagc acctaaactg ctgatctact atacctccag gctgcactct 300

ggcgtgccca gtcggttcag tggctcaggg agcggaaaccg acttcacttt taccatctca 360
 agcctgcagc cagaggatat tgccacatac tattgtcagc agggcaatac actgccttac 420

acttttggcc aggggaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 480
atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660
agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774

<210> 121

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 3457 AV1

<400> 121

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His
1 5 10 15

Ile Phe Met Asp Cys Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Ser Thr Phe Pro Phe Gly Met Phe Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
50 55 60

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
85 90 95

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
115 120 125

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
130 135 140

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

145 150 155 160
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

 165 170 175
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp

 180 185 190
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

 195 200 205
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

 210 215 220
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

225 230 235 240
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

 245 250 255
 Glu Cys

<210> 122

<211> 774

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 3457 AV1

<400> 122

caaggccagt ctggccagta tgggtcctgc agttggaact atgtacacat attcatggat 60
 tgcggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggctcaa gtacatttcc attcggtatg 120
 ttcggcggtt ctgacatcca gatgactcag tctcctagct cctgtccgc ctctgtgggg 180

gaccgagtca ccatcacatg cagagccagc caggatattt ctagttacct gaactggtat 240
 cagcagaage ccggaaaagc acctaaactg ctgatctact atacctccag gctgcactct 300
 ggcgtgccca gtcggttcag tggctcaggg agcggaaaccg acttcacttt taccatctca 360
 agcctgcagc cagaggatat tgccacatac tattgtcagc agggcaatac actgccctac 420
 acttttggcc aggggaccaa ggtggaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 480
 atcttcccgc caictgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660

agcacctga cgetgagcaa agcagactac gagaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720

accatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774

<210> 123

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 3458 AV1

<400> 123

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His
 1 5 10 15

Ile Phe Met Asp Cys Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

 100 105 110

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

 115 120 125

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

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

<210> 124

<211> 774

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 4792 3458 AV1

<400> 124

caaggccagt ctggccagta tgggtcctgc agttggaact atgtacacat attcatggat 60

tgcggctcga gcggtggcag cggtggctct ggtggctcac ctgttgata tacgagtagt 120

ctgggcggtt ctgacatcca gatgactcag tctcctagct ccctgtccgc ctctgtgggg 180

gaccgagtca ccatcacatg cagagccage caggatattt ctagtacct gaactggtat 240

cagcagaagc ccggaaaagc acctaagctg ctgatctact atacctccag gctgcaactt 300

ggcgtgccca gtcggttcag tggctcaggg agcggaaaccg acttcacttt taccatctca 360

agcctgcage cagaggatat tgccacatac taitgtcage agggcaatac actgcctac 420

acttttggcc aggggaccaa ggtggaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 480

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660

agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720
 acctatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774
 <210> 125
 <211> 258
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> 4792 3463 AV1
 <400> 125
 Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His

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

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

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

180 185 190
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr

195 200 205
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr

210 215 220
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val

225 230 235 240
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly

245 250 255
 Glu Cys

<210> 126

<211> 8

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 126

Ser Ala Gly Phe Ser Leu Pro Ala

1 5

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 127

Pro Arg Phe Lys Ile Ile Gly Gly

1 5

<210> 128

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 128

Pro Arg Phe Arg Ile Ile Gly Gly

1 5

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 129

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp

1 5

<210> 130

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 130

Arg Lys Ser Ser Ile Ile Ile Arg Met Arg Asp Val Val Leu

1 5 10

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

>

<223> cleavable linker sequence

<400> 131

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Lys Gly Asp Asp Ala

1 5 10 15

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 132

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Arg Gly Asp Asp Ala

1 5 10 15

<210> 133

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 133

Ile Glu Gly Arg

1

<210> 134

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 134

Ile Asp Gly Arg

1

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 135

Gly Gly Ser Ile Asp Gly Arg

1 5
<210> 136
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> cleavable linker sequence
<400> 136

Pro Leu Gly Leu Trp Ala

1 5
<210> 137
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> cleavable linker sequence
<400> 137

Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln

1 5
<210> 138
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> cleavable linker sequence
<400> 138

Gly Pro Gln Gly Leu Leu Gly Ala

1 5
<210> 139
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 139

Gly Ile Ala Gly Gln

1 5

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 140

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile

1 5

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 141

Gly Pro Glu Gly Leu Arg Val Gly

1 5

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 142

Tyr Gly Ala Gly Leu Gly Val Val

1 5

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 143

Ala Gly Leu Gly Val Val Glu Arg

1 5

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 144

Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr

1 5

<210> 145

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 145

Glu Pro Gln Ala Leu Ala Met Ser

1 5

<210> 146

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 146

Gln Ala Leu Ala Met Ser Ala Ile

1 5

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 147

Ala Ala Tyr His Leu Val Ser Gln

1 5

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 148

Met Asp Ala Phe Leu Glu Ser Ser

1 5

<210> 149

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 149

Glu Ser Leu Pro Val Val Ala Val

1 5

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 150

Ser Ala Pro Ala Val Glu Ser Glu

1 5

<210> 151

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 151

Asp Val Ala Gln Phe Val Leu Thr

1 5

<210> 152

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 152

Val Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu

1 5

<210> 153

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 153

Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu Gly

1 5

<210> 154

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable linker sequence

<400> 154

Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln

1 5

<210> 155

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 155

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 156

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 156

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 157

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400> 157

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 158

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linking peptide

<400>

> 158

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 159

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 159

Ile Ser Ser Gly Leu Ser Ser

1 5

<210> 160

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 160

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr

1 5 10 15

<210> 161

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal AV1 light chain sequence

<400> 161

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys

1 5 10 15

<210> 162

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal AV1 light chain sequence

<400> 162

Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Ile Thr

1 5 10 15

<210> 163

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal AV1 light chain sequence

<400> 163

Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 164

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal AV1 light chain sequence

<400> 164

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His

1 5 10 15

Ile Phe Met Asp Cys

20

<210> 165

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal AV1 light chain sequence

<400> 165

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His

1 5 10 15

Trp Val Pro Ile Thr

20

<210> 166

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal AV1 light chain sequence

<400> 166

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn

1 5 10 15

Tyr Ala His Ile Phe Met Asp Cys

20

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 167

Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 168

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly

1 5

<210> 169

<211> 14

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 169

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met

1 5 10

<210> 170

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 170

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Glu Pro Gly Thr Tyr Val Pro Thr

1 5 10 15

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 171

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Gly Gln Ile Trp His Pro Pro

1 5 10 15

<210> 172

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 172

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

1 5 10 15

<210> 173

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 173

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly Gly Ser Ser Ala Ser Gln Ser Gly

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 174

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 174

Cys Asn His His Tyr Phe Tyr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 175

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 175

Ala Asp His Val Phe Trp Gly Ser Tyr Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 176

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 176

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 177

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 177

Cys Pro His Phe Thr Thr Thr Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 178

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 178

Cys Asn His His Tyr His Tyr Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 179

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 179

Cys Pro His Val Ser Phe Gly Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 180

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 180

Cys Pro Tyr Tyr Thr Leu Ser Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 181

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 181

Cys Asn His Val Tyr Phe Gly Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 182

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 182

Cys Asn His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 183

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 183

Cys His His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 184

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 184

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

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 185

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 185

Cys Asn His His Tyr Phe Tyr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 186

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 186

Cys Asn His His Tyr His Tyr Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 187

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 187

Cys Asn His Val Tyr Phe Gly Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 188

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 188

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 189

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 189

Cys Pro His Phe Thr Thr Thr Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 190

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 190

Cys Asn His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
 1 5 10 15

Cys Gly

<210> 191

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 191

Cys His His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
 1 5 10 15

Cys Gly

<210> 192

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 192

Cys Pro Tyr Tyr Thr Leu Ser Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
 1 5 10 15

Cys Gly

<210> 193

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 193

Cys Pro His Val Ser Phe Gly Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 194

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 194

Ala Asp His Val Phe Trp Gly Ser Tyr Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 195

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 195

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

1 5 10 15

Gly

<210> 196

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 196

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 197

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Asn or Phe

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be His, Val or Phe

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Tyr or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Phe, Trp, Thr or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Tyr, Gly, Thr or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Thr, Ser, Tyr or His

<400> 197

Cys Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 198

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 198
 Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly Gln Pro Ile Pro Ser Val Lys
 1 5 10 15
 <210> 199
 <211> 15

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 199
 Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Thr Gln Pro Tyr His Val Ser Arg
 1 5 10 15
 <210> 200
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 200
 Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Asn Ala Val Ser Gly Leu Gly Ser
 1 5 10 15
 <210> 201
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 201

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Gln Gln Trp Cys Asn Ile Trp Ile

1 5 10 15

Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Asn Gly

20 25

<210> 202

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 202

Pro Trp Cys Met Gln Arg Gln Asp Phe Leu Arg Cys Pro Gln Pro

1 5 10 15

<210> 203

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 203

Gln Leu Gly Leu Pro Ala Tyr Met Cys Thr Phe Glu Cys Leu Arg

1 5 10 15

<210> 204

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 204

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Gly Gly Leu Gln Gly

1 5 10 15

<210> 205

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 205

Ser Cys Ser Leu Trp Thr Ser Gly Ser Cys Leu Pro His Ser Pro

1 5 10 15

<210> 206

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 206

Tyr Cys Leu Gln Leu Pro His Tyr Met Gln Ala Met Cys Gly Arg

1 5 10 15

<210> 207

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<

<400> 207

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Asn Asn Thr

1 5 10 15

<210> 208

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 208

Pro Trp Cys Met Gln Arg Gln Asp Tyr Leu Arg Cys Pro Gln Pro

1 5 10 15

<210> 209

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 209

Cys Asn Leu Trp Ile Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Ala Gly

1 5 10 15

<210> 210

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 210

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Val Gln Gly

1 5 10 15

<210> 211

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 211

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Arg Gly

1 5 10 15

<210> 212

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 212
 Cys Asn Leu Trp Ile Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Pro Gly
 1 5 10 15

<210> 213

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 213

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Asp Ala Pro Trp
 1 5 10 15

<210> 214

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 214

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Asp Leu Leu Gly
 1 5 10 15

<210> 215

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 215

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Gln Gly
 1 5 10 15

<210> 216

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 216

Cys Asn Leu Trp Leu His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly

1 5 10 15

<210> 217

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 217

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly

1 5 10 15

<210> 218

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 218

Cys Thr Thr Trp Phe Cys Gly Gly Asp Cys Gly Val Met Arg Gly

1 5 10 15

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 219

Cys Asn Ile Trp Gly Pro Ser Val Asp Cys Gly Ala Leu Leu Gly

1 5 10 15

<210> 220

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 220
 Cys Asn Ile Trp Val Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ser Phe Glu Gly

1 5 10 15

<210> 221
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 221
 Tyr Cys Leu Asn Leu Pro Arg Tyr Met Gln Asp Met Cys Trp Ala

1 5 10 15

<210> 222
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 222
 Tyr Cys Leu Ala Leu Pro His Tyr Met Gln Ala Asp Cys Ala Arg

1 5 10 15

<210> 223
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 223

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Gly Asp Val Ser Tyr Trp Gly Ser Ala

1 5 10 15

<210> 224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 224

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Ser Ala Phe Trp Asn Asn Arg

1 5 10 15

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 225

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Asn Asp Val Ser Tyr Trp Ser Asn Thr

1 5 10 15

<210> 226

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 226

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp

1 5 10

<210> 227

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 227

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Asn Ser Ala

1 5 10 15

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 228

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asp Thr

1 5 10 15

<210> 229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 229

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Ser

1 5 10 15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 230

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Asn Asn Thr

1 5 10 15

<210> 231

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 231

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Gly Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Pro Gly
 1 5 10 15

Leu Ser

<210> 232

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 232

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Ser Gly Leu
 1 5 10 15

<210> 233

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 233

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Gly Ser Tyr Trp Asn Ser Thr
 1 5 10 15

<210> 234

<

211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 234

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Ser Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Ile

1 5 10 15

<210> 235

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 235

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp

1 5 10

<210> 236

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 236

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Ser Thr

1 5 10 15

<210> 237

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 237

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

1 5 10 15

<210> 238

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 238

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Val Asp

1 5 10 15

Pro Leu Gln Gly

20

<210> 239

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 239

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Gly

1 5 10 15

Asp Thr Asn Gly

20

<210> 240

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 240

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Glu

1 5 10 15

Asp Ser Asn Gly

20

<210> 241

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 241

Gly Cys Asn Ile Trp Ala Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Asp

1 5 10 15

Asn Ile Asp Gly

20

<210> 242

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 242

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Leu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Val Gly

20

<210> 243

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 243

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Leu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Gly

20

<210> 244

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 244

Gly Gly Pro Ala Leu Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Ser Gly

20

<210> 245

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 245

Gly Ala Pro Val Phe Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Met Gly

20

<210> 246

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 246

Gly Gln Gln Gln Trp Cys Asn Ile Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Asn Gly

20

<210> 247

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 247

Gly Lys Ser Glu Phe Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Ile Gly

20

<210> 248

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 248

Gly Thr Pro Gly Gly Cys Asn Ile Trp Ala Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Glu Gly

20

<210> 249

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 249

Gly Ala Ser Gln Tyr Cys Asn Leu Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Arg Gly

20

<210> 250

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 250

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Trp Val Glu

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 251

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 251

Gly Cys Asn Ile Trp Ala Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Phe Val Asp

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 252

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 252

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ala Trp Val Asp

1 5 10 15

Thr Gly

<210> 253

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 253

Gly Cys Asn Ile Trp Ile Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Phe Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gly

<210> 254

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 254

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Pro Val Val Phe

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 255

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 255

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Ser Gly Gly Asp Cys Arg Met Phe Met Asn

1 5 10 15

Glu Gly

<210> 256

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 256

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

1 5 10 15

Ser Gly

<210> 257

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 257

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Glu Ala

1 5 10 15

Ser Gly

<210> 258

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 258

Gly Cys Asn Ile Trp Ala His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Phe Ile Glu

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 259

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 259

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Thr Phe Val Ala

1 5 10 15

Ser Gly

<210> 260

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 260

Gly Cys Asn Ile Trp Ala His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Phe Ile Glu

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 261

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 261

Gly Phe Leu Glu Asn Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Thr Gly

<210> 262

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 262

Gly Ile Tyr Glu Asn Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Met Gly

<210> 263

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 263

Gly Ile Pro Asp Asn Cys Asn Ile Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Tyr Gly

<210> 264

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 264

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His

1 5 10 15

Ile Phe Met Asp Cys

20

<210> 265

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 265

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His

1 5 10 15

Trp Val Pro Ile Thr

20

<210> 266

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 266

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn

1 5 10 15

Tyr Ala His Ile Phe Met Asp Cys

20

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 267

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val Ser Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 268

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 268

Pro Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 269

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 269
 Glu Ser Ser Cys Val Trp Asn Tyr Val His Ile Tyr Met Asp Cys
 1 5 10 15

<210> 270
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 270
 Tyr Pro Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Asp Arg Ile Phe Leu Asp Cys
 1 5 10 15

<210> 271
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 271
 Tyr Arg Thr Cys Ser Trp Asn Tyr Val Gly Ile Phe Leu Asp Cys
 1 5 10 15

<210> 272
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 272

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 273

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 273

Tyr Gly Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 274

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 274

Tyr Thr Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys

1 5 10 15

<210> 275

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 275

Tyr Pro Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Asp Arg Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 276

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 276

Trp Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 277

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 277

Trp Ser Asn Cys His Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 278

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 278

Asp Arg Ser Cys Thr Trp Asn Tyr Val Arg Ile Ser Tyr Asp Cys

1 5 10 15

<210> 279

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 279

Ser Gly Ser Cys Lys Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 280

<211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 280
 Ser Arg Ser Cys Ile Trp Asn Tyr Ala His Ile His Leu Asp Cys
 1 5 10 15

<210> 281
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 281
 Ser Met Ser Cys Tyr Trp Gln Tyr Glu Arg Ile Phe Leu Asp Cys
 1 5 10 15

<210> 282
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 282
 Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val Ser Ile Phe Leu Asp Cys
 1 5 10 15

<210> 283
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 283
 Ser Gly Ser Cys Lys Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 284

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 284

Tyr Lys Ser Cys His Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 285

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 285

Tyr Gly Ser Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Glu Cys

1 5 10 15

<210> 286

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 286

Phe Ser Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 287

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 287

Trp Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 288

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 288

Tyr Gly Ser Cys Gln Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 289

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 290

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 290

Asn Met Ser Cys His Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 291

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <400> 291
 Phe Gly Pro Cys Thr Trp Asn Tyr Ala Arg Ile Ser Trp Asp Cys
 1 5 10 15

<210> 292
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa may be any amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be any amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be any amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa may be any amino acid
 <400> 292
 Xaa Xaa Ser Cys Xaa Trp Xaa Tyr Val His Ile Phe Xaa Asp Cys
 1 5 10 15

<210> 293
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> masking moiety

<400> 293

Arg Asp Thr Gly Gly Gln Cys Arg Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 294

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 294

Ala Gly Val Pro Ala Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 295

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 295

Val Gly Val Pro Asn Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 296

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 296

Asp Gly Gly Pro Ala Gly Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 297

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 297

Ala Val Gly Pro Ala Gly Cys Trp Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 298

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 298

Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys Gly Glu Gly Glu

1 5 10 15

Gly Pro

<210> 299

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 299

Gly Gly Val Pro Glu Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 300

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 300

Ala Glu Val Pro Ala Gly Cys Trp Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 301

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 301

Ala Gly Val Pro Ala Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 302

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 302

Ser Gly Ala Ser Gly Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 303

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 303

Thr Pro Gly Cys Arg Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Glu Cys Glu

1 5 10 15

Ala Leu

<210> 304

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 304

Val Gly Val Pro Asn Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 305

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 305

Pro Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 306

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 306

Arg Gly Ala Cys Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Ile Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 307

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be any amino acid

<400> 307

Xaa Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 308

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 308

Arg Gly Asp Gly Asn Asp Ser Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 309

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 309

Ser Gly Val Gly Arg Asp Arg Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 310

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 310

Trp Ala Gly Gly Asn Asp Cys Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Ile

1 5 10 15

Pro Asn Thr

<210> 311

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 311

Trp Gly Asp Gly Met Asp Val Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Val Thr

<210> 312

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 312

Ala Gly Ser Gly Asn Asp Ser Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 313

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 313

Glu Ser Arg Ser Gly Tyr Ala Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 314

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 314

Arg Glu Cys Gly Arg Cys Gly Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 315

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> cleavable moiety
 <400> 315
 Gly Pro Arg Ser Phe Gly Leu
 1 5
 <210> 316
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> cleavable moiety
 <400> 316
 Gly Pro Arg Ser Phe Gly
 1 5
 <210> 317
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 1
 <220><221> misc_feature

 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Cys, Asp, Gly, His, Leu, Pro, Arg
 or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Leu, Met, Pro, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Phe, Gly, Leu, Met, Asn, Pro,
 Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Met, Pro,
 Ser or Val

<220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ala, Cys, Asp, Gly, Leu, Met, Asn, Arg,
 Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Cys, Phe, Gly, His, Pro, Gln, Arg, Thr,
 Val or Trp

<220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Leu, Met, Ser, Thr, Val
 or Tyr

<220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Cys, His, Leu, Arg, Ser, Val, Trp, or
 Tyr

<400> 317

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 318

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 1 subgenus 1.1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Gly, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Leu, Met, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Leu, Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Gly or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Ser or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Leu, Arg, Val or Tyr

<400> 318

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 319

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 1 subgenus 1.2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Gly, Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Leu, Met or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Gly, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Leu, Met or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Gly or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Arg, Val or Tyr
 <400> 319
 Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Trp Xaa Xaa
 1 5
 <210> 320
 <211> 8
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 1 subgenus 1.3
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Pro or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Met or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Gly or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Leu, Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Gly or Ser

<220><221>

> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Arg, Val or Tyr

<400> 320

Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Trp Xaa Xaa

1 5

<210> 321

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 1 subgenus 1.4

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Gly or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Val or Tyr

<400> 321

Xaa Pro Ser Xaa Xaa Trp Xaa Xaa

1 5

<210> 322

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 1 subgenus 1.5

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Gly or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala or Ser

<400> 322

Xaa Pro Ser Xaa Xaa Trp Xaa Tyr

1 5

<210> 323

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 1 subgenus 1.6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Cys, Gly, His, Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<

<223> Xaa may be Pro, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Asn, Arg, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Cys, Met, Arg, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Cys, Pro, Arg or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Asp or Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Cys or Tyr

 <400> 323
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 324
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 2
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Phe, Gly, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Leu, Met, Pro, Arg, Thr or Val

<220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Cys, Gly, His, Leu, Gln, Ser, Thr or Trp
 <220>
 ><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Asp, Gly, Leu or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Glu, Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Arg or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Gly, Leu, Pro, Arg, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Ile, Leu, Met, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser or Val
 <400> 324
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5
 <210> 325
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 2 subgenus 2.1
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Asp, Pro or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be His, Gln or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Asp or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Leu, Met or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Gly, Leu or Ser

<400> 325

Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa

1 5

<210> 326

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 2 subgenus 2.2

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be His, Gln or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Asp or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Gly, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Leu, Met or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Gly, Leu or Ser

<400> 326

Trp Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 327

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 2 subgenus 2.3

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be His, Gln or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Leu, Met or Val

<400> 327

Trp Asp Xaa Pro Xaa Ser Xaa Leu

1 5

<210> 328

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 328

Trp Asp His Pro Ile Ser Leu Leu

1 5

<210> 329

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Gly, Ile, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Asp, His, Ile, Leu, Pro, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Phe, Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be His, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Phe, Gly, Leu, Met, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Gly, His, Gln, Thr or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Cys, Gly, Ile, Met, Arg, Ser, Thr, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Phe, Leu, Ser or Tyr

<400> 329

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 330

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 3 subgenus 3.1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ile, Leu, Met or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Asp, Pro, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Phe, Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Leu, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223

> Xaa may be Ala, Phe, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Gly, His, Thr or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Gly, Ile, Met, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Phe, Leu or Ser

<400> 330

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 331

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 3 subgenus 3.2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Leu, Met or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Phe or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Phe, or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Gly, His, Thr or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ile, Met or Trp

<400> 331

Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Phe

1 5

<210> 332

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 3 subgenus 3.3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Leu, Met or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Phe or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Gly, His or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ile, Met or Trp

<400> 332

Xaa Xaa Phe Pro Xaa Xaa Xaa Phe

1 5

<210> 333

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 3 subgenus 3.4

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ala or Thr
 <220><221
 > misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be His or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ile or Trp
 <400> 333
 Xaa Xaa Phe Pro Xaa Xaa Xaa Phe
 1 5
 <210> 334
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 3 subgenus 3.5
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Gly, Ile, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be His or Thr

 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Phe, Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Leu, Pro or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Phe, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Cys or Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ile, Met or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Phe or Leu
 <400> 334
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5
 <210> 335
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 3 subgenus 3.6
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Phe or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Leu or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Phe or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ile or Met
 <400> 335
 Ser Thr Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Phe

1 5
 <210> 336

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 336

Leu Thr Phe Pro Thr Tyr Ile Phe

1 5

<210> 337

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 337

Met Thr Phe Pro Thr Tyr Ile Phe

1 5

<210> 338

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 338

Leu Thr Phe Pro Thr Tyr Trp Phe

1 5

<210> 339

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 339

Met Thr Phe Pro Thr Tyr Trp Phe

1 5

<210> 340

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 4

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Asp, Gly, His, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg,
Ser, Trp or Tyr

<

220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Asp, Gly, Leu, Arg, Val, Trp
or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Asp, His, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Asp, Phe, His, Ile, Leu, Met, Pro, Ser
or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, Lys, Met, Arg,
Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg,
Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, His, Leu, Pro, Arg, Ser

or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Gly, His, Ile, Asn, Pro, Ser, Thr
or Tyr

<400> 340

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 341

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 4 subgenus 4.1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Asp, Gly, His, Leu, Pro, Gln, Ser or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Asp, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be His, Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be His, Leu, Met, Pro or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Glu, Phe, Gly, Met, Arg or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Leu, Met, Asn, Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Gly, Leu, Pro, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Gly, Ile, Pro, Ser, Thr or Tyr
 <400> 341
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 342
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 4 subgenus 4.2
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Asp or His
 <220><221> misc_feature

 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Trp or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be His or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be His, Leu or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Gly or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Pro or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Gly, Leu or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Gly, Ile, Ser or Thr

<400> 342

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 343

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 4 subgenus 4.3

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be His or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be His, Leu or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Gly or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Leu or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Gly, Ile, Ser or Thr

<400> 343

His Trp Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa

1 5

<210> 344

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 4 subgenus 4.4
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be His or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Leu or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Leu or Pro

 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Gly, Ile, Ser or Thr
 <400> 344
 His Trp Xaa Xaa Gly Pro Xaa Xaa
 1 5
 <210> 345
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 4 subgenus 4.5
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be His or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Leu or Tyr
 <400> 345
 His Trp Xaa Xaa Gly Pro Pro Thr

1 5

<210> 346

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 4 subgenus 4.6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Asp, Gly, Ser or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Leu or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Asp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Cys, Glu, Gly or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223>

> Xaa may be Met or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Gly, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be His, Ile or Tyr

<400> 346

Xaa Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 347

<211> 8

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP9 Cleavable Core CM Consensus Sequence 4 subgenus 4.7
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Asp, Gly or Ser
 <220><221> misc_feature

 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Glu or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Met or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Gly or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ile or Tyr
 <400> 347
 Xaa Trp Leu Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 348
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> cleavable moiety
 <400> 348
 Asp Trp Leu Tyr Trp Met Gly Ile
 1 5

 <210> 349
 <211> 8

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> cleavable moiety
 <400> 349
 Asp Trp Leu Tyr Trp Met Ser Ile
 1 5

<210> 350
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> cleavable moiety
 <400> 350

Asp Trp Leu Tyr Trp Pro Ser Ile
 1 5
 <210> 351
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> cleavable moiety
 <400> 351
 His Trp His Leu Gly Pro Pro Thr

1 5
 <210> 352
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Ile, Gly, Leu, Met, Pro, Gln,

Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Asp, Glu, Gly, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Ile, Leu, Met or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Cys, Glu, Gly, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Phe, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Gly, His, Ile, Leu, Asn,

Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Trp

<400> 352

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 353

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Ile, Pro, Gln,
Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Leu, Gln, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Asp or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Glu, Ile, Leu, Met, Gln, Arg
or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Phe, His, Leu, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Gly, His, Leu, Asn, Pro,
Gln or Ser

<400> 353

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 354
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.2
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Ile, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Leu, Gln, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Leu, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222>
 > (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Glu, Leu, Arg or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Phe, His, Leu, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be His, Leu, Pro or Ser
 <400> 354
 Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 355
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Ile, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Glu, Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Phe, His or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Leu, Pro or Ser

<400> 355

Xaa Xaa Xaa Gly Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 356

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.4

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Ile, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Leu or Arg
 <220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Phe, His or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Pro or Ser
 <400> 356
 Xaa Xaa Xaa Gly Leu Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 357
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.5
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Ile, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Arg or Ser
 <220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Leu or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Pro or Ser
 <400> 357
 Xaa Xaa Xaa Gly Leu Xaa Ser Xaa
 1 5
 <210> 358
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.6
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Leu, Ser or Val

 <400> 358
 Thr Xaa Ser Gly Leu Arg Ser Pro
 1 5
 <210> 359
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.7
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Leu, Gln, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Phe, Lys, Leu, Gln, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Asp, Gly, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Gly, Ile, Leu, Met, Asn, Gln or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ile, Asn, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, His, Ile, Asn, Gln or Ser

<400> 359

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 360

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.8

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Ile or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Leu, Gln, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu, Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, His, Asn, Gln or Ser

<400> 360

Xaa Xaa Xaa Gly Leu Xaa Ser Xaa

1 5

<210> 361

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.9

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Ile or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Leu, Gln, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu, Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, His, Asn, Gln or Ser

<400> 361

Xaa Xaa Xaa Gly Leu Xaa Ser Xaa

1 5

<210> 362

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.10

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be His or Ser

<400> 362

Xaa Xaa Xaa Gly Leu Xaa Ser Xaa

1 5

<210> 363

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 5 subgenus 5.11

<220><221> misc_feature

<

222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be His or Ser

<400> 363

Xaa Xaa Ser Gly Leu Xaa Ser Xaa

1 5

<210> 364

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 364

Ser Val Ser Gly Leu Leu Ser His

1 5

<210> 365

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 365

Ser Val Ser Gly Leu Leu Ser Ser

1 5

<210> 366

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 366

Ser Val Ser Gly Leu Arg Ser His

1 5

<210> 367

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 367

Ser Val Ser Gly Leu Arg Ser Ser

1 5

<210> 368

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 368

Thr Leu Ser Gly Leu Arg Ser Pro

1 5

<210> 369

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 369

Thr Ser Ser Gly Leu Arg Ser Pro

1 5

<210> 370

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> cleavable moiety
 <400> 370

Thr Val Ser Gly Leu Arg Ser Pro

1 5

<210> 371
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 6
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys,
 Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Cys, Glu, Phe, His, Leu, Asn, Arg, Ser
 or Val
 <220><221> misc_feature
 <222>
 > (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Lys, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr
 or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg,
 Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Arg, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Ile, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg,
Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Ile, Leu, Met, Gln,
Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Pro, Gln, Arg,
Ser, Thr or Tyr

<400> 371

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 372

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 6 Subgenus 6.1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Gln,

Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Phe, His, Leu or Asn

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Asn, Gln or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Lys, Asn, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Ile, Lys, Leu, Pro, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Ile, Leu, Met, Arg, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Pro, Gln,
Arg or Ser

<400> 372

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 373

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 6 Subgenus 6.2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Gly, Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Asn, Gln or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Asn, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Leu or Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Leu or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Leu or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223>
 > Xaa may be Phe, Gly, Leu, Arg or Ser
 <400> 373
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 374
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 6 Subgenus 6.3
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Glu, Asn, Gln or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala or Ser
 <220><221>
 > misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Leu or Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Phe, Leu or Arg
 <400> 374
 Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa
 1 5
 <210> 375
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 6 Subgenus 6.4
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala or Leu

 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Glu, Asn, Gln or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Leu or Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Leu or Arg
 <400> 375
 Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Ala Xaa

1 5
 <210> 376
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 6A Subgenus 6A.1

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Leu, Asn, Pro or Gln
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Phe, His, Leu, Asn or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Gln or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Leu, Thr, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Asp, Glu, Pro, Gln or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Cys, Gly, Ile, Met, Arg, Ser or Thr

<400> 376
 Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa

1 5
 <210> 377
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 6A Subgenus 6A.2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Leu or Gln

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Phe, His or Asn

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Leu or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Gln or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ile or Met

<400> 377

Xaa Xaa Gln Ala Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 378

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 6A Subgenus 6A.3

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Phe, His or Asn

<400> 378

Ala Xaa Gln Ala Leu Arg Met

1 5

<210> 379

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 379

Ala Phe Gln Ala Leu Arg Met

1 5

<210> 380

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 380

Ala His Gln Ala Leu Arg Met

1 5

<210> 381

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 381

Ala Asn Gln Ala Leu Arg Met

1 5

<210> 382

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 382

Ala Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala

1 5

<210> 383

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 383

Leu Leu Glu Ala Leu Arg Ala Leu

1 5

<210> 384

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 384

Leu Leu Asn Ala Leu Arg Ala Leu

1 5

<210> 385

<211> 8

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 385

Leu Leu Gln Ala Leu Arg Ala Leu

1 5

<210> 386

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 386

Leu Leu Ser Ala Leu Arg Ala Leu

1 5

<210> 387

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 387

Leu Leu Glu Ser Leu Arg Ala Leu

1 5

<210> 388

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 388

Leu Leu Asn Ser Leu Arg Ala Leu

1 5

<210> 389

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 389

Leu Leu Gln Ser Leu Arg Ala Leu

1 5

<210> 390

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 390

Leu Leu Ser Ser Leu Arg Ala Leu

1 5

<210> 391

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 391

Gln Phe Gln Ala Leu Arg Met

1 5

<210> 392

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 392

Gln His Gln Ala Leu Arg Met

1 5

<210> 393

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 393

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met

1 5

<210> 394

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 7

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Leu, Gln, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Lys, Gln, Arg,
Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Ile, Lys, Leu, Met, Asn,
Ser, Thr or Val

<220><

221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Phe, Gly, Ile, Leu, Asn,
Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Leu, Met, Pro, Arg,
Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Glu, Phe, His, Ile, Leu,
Asn, Arg, Ser, Thr, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<

222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Arg,

Ser, Thr or Val

<400> 394

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 395

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 7 Subgenus 7.1

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be His, Lys, Gln, Arg or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Leu, Met, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Ile, Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Arg, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ile, Arg, Thr or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Leu, Ser or Val

<400> 395

Leu Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 396

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 7 Subgenus 7.2

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be His, Lys, Arg or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Ile or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Gly, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Thr or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Leu or Ser

<400> 396

Leu Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 397

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 7 Subgenus 7.3

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Lys, Arg or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Gly, Arg or Val

 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala or Leu
 <400> 397
 Leu Xaa Ala Xaa Pro Xaa Trp Xaa
 1 5
 <210> 398
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 7 Subgenus 7.4
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Leu, Gln or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Lys, Gln or Tyr
 <220><221> misc_feature

 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Lys, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Ile, Leu, Pro or Thr
 <220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Leu, Met, Arg, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Cys, His, Arg, Thr or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Leu, Arg, Ser or Thr

<400> 398

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 399

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 7 Subgenus 7.5

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Gly, Lys, Gln or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Ile or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Arg or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Arg or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Leu or Arg
 <400> 399
 Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 400
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 7 Subgenus 7.6
 <220><221>
 > misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Lys or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Ile or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Arg or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala or Phe
 <400> 400
 Leu Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Trp Xaa

1 5

<210> 401

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 7 Subgenus 7.7

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Lsy or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala or Ile

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala or Phe

<400> 401

Leu Xaa Ala Xaa Pro Xaa Trp Xaa

1 5

<210> 402

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 402

Leu Pro Ala Gly Leu Leu Leu

1 5

<210> 403

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 403

Leu Lys Ala Ala Pro Val Trp Ala

1 5

<210> 404

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 404

Leu Lys Ala Ala Pro Arg Trp Phe

1 5

<210> 405

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 405

Leu Lys Ala Ala Pro Val Trp Phe

1 5

<210> 406

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 406

Leu Tyr Ala Ala Pro Arg Trp Ala

1 5

<210> 407

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 407

Leu Tyr Ala Ala Pro Val Trp Ala

1 5

<210> 408

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 408

Leu Tyr Ala Ala Pro Arg Trp Phe

1 5

<210> 409

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 409

Leu Tyr Ala Ala Pro Val Trp Phe

1 5

<210> 410

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 8

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Pro, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Gly, His, Lys, Met, Asn, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Cys, Phe, His, Ile, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<400> 410

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 411

<211

> 7

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 8 Subgenus 8.1
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Asn, Ser, Thr, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Phe, His, Ile, Lys, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature

 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Cys, Phe, Ile, Leu, Met, Arg, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Cys, Phe, Gly, Ile, Leu, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr
 <400> 411
 Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 412
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 8 Subgenus 8.2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Gly, Leu, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Glu, His, Lys, Asn, Gln, Arg, Ser,
Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Gly, His, Asn, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile, Leu, Met or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Phe, Ile, Leu, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220>

><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Leu, Arg, Thr, Val or Tyr

<400> 412

Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 413

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 8 Subgenus 8.3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Lys, Gln, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Gly, His or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile, Leu, Met or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Phe, Leu, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Phe, Leu, Thr or Val

<400> 413

Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 414

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 8 Subgenus 8.4

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Gln or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Gly or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile, Leu or Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Phe, Leu or Thr
 <400> 414
 Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5
 <210> 415
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 8 Subgenus 8.5
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Phe, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Gln or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile, Leu or Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <400> 415
 Xaa Pro Xaa Gly Xaa Xaa Leu

1 5

<210> 416

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 8 Subgenus 8.6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile, Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu or Val

<400> 416

Xaa Pro Xaa Gly Xaa Xaa Leu

1 5

<210> 417

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 8 Subgenus 8.7

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Asn, Gln or Ser

<220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, His, Met, Asn, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Phe, Ile, Leu, Met or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Ile, Leu, Met, Ser or Val and
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln,
 Arg, Ser, Thr or Tyr
 <400> 417
 Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 418
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 8 Subgenus 8.8
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Asn, Gln or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be His, Asn, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Phe, Ile, Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ile, Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Leu or Gln

<400> 418

Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 419

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 8 Subgenus 8.9

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Asn, Gln or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile or Leu

<400> 419

Leu Pro Xaa His Xaa Val Leu

1 5

<210> 420

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<

<400> 420

Leu Pro Ala Gly Leu Leu Leu Arg

1 5
<210> 421
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> cleavable moiety
<400> 421

Leu Pro Ala His Leu Val Leu Leu

1 5
<210> 422
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> cleavable moiety
<400> 422

Leu Pro Ser His Leu Val Leu Leu

1 5
<210> 423
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> cleavable moiety
<400> 423

Leu Pro Ala His Leu Val Leu Val

1 5
<210> 424
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> cleavable moiety

<400> 424

Leu Pro Ser His Leu Val Leu Val

1 5

<210> 425

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 9

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu,

Met, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Leu, Met, Pro, Gln,

Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Gly, His, Leu, Asn, Pro, Arg,

Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, His, Leu, Met, Asn,

Pro, Gln, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Cys, Phe, Leu, Met, Ser, Val, Trp or

Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, Leu, Pro, Arg, Ser or Val

<400> 425

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 426

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 9 Subgenus 9.1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Phe, Gly, Ile, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Asp, Glu, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, His, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, His, Leu, Met, Asn, Arg, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Gly or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Phe, Leu, Met, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Glu, His, Leu, Met, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Leu, Pro, Arg, Ser or Val

<400> 426

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 427

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 9 Subgenus 9.2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Gly, Ile, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Leu, Pro, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala or His

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be His, Leu, Met, Arg, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Leu, Ser or Val
 <400> 427
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 428
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 9 Subgenus 9.3
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Gly, Arg or Ser

 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Arg or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala or His
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Asp or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ala or Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be His or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Leu, Ser or Val

<400> 428

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 429

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 9 Subgenus 9.4

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala or His

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Ser or Val

<400> 429

Arg Arg Xaa Xaa Gly Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 430

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 9 Subgenus 9.5

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Asp, Phe, Gly, Ile, Leu, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Glu, Leu, Met, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be His or Asn

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Leu, Met, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Cys, Leu, Met, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Phe, Gly, Leu, Arg, Ser or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Leu, Pro, Arg, Ser or Val

<400> 430

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 431

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 9 Subgenus 9.6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Ile, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Glu, Leu, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Asp, Met, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala or Gly

<

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu, Met, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Glu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Pro, Ser or Val

<400> 431

Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 432

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 9 Subgenus 9.7

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ile or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Glu, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Asp, Met, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Pro, Ser or Val

<

400> 432

Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 433

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 9 Subgenus 9.8

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ile or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala or Ser

<400> 433

Xaa Arg His Asp Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 434

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 434

Arg Arg His Asp Gly Leu Arg Ala

1 5

<210> 435

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 435

Arg Arg His Asp Gly Leu Arg Ser

1 5

<210> 436

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, His, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Cys, Phe, Ile, Leu, Pro, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, Ile, Lys, Met, Asn, Arg, Ser, Thr, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Val or Tyr

<220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Ile, Leu, Met or Val
 <400> 436
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 437
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.1
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Ile, Pro, Ser, Thr, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Leu, Met, Gln, Arg, Ser,

 Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, His, Lys, Leu, Asn, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Gly, His, Ile, Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile, Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Lys, Arg, Ser or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Asp, His, Leu, Met, Asn, Gln, Arg or Val

```

<220><221
> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa may be Ala, Ile, Leu or Val
<400> 437
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.2
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa may be Ala, Ile, Thr or Val
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa may be Ala, Leu, Met, Gln, Arg, Val or Tyr
<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)
<223> Xaa may be Ala, Asn, Ser or Thr
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa may be Gly, Leu, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa may be Leu or Val
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Lys or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa may be Met, Asn, Gln, Arg or Val

```

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ile, Leu or Val

<400> 438

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 439

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Ile, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Met, Gln or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Gly, Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Met, Asn, Gln or Arg

<220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ile, Leu or Val
 <400> 439
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 440
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.4

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Ile or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Asn or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Gly, Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Gly or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Met, Gln or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <400> 440
 Xaa Tyr Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 441
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.5
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Ile or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Asn or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Gly, Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Gly or Ser
 <220><221> misc_feature

 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Met or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <400> 441
 Xaa Tyr Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 442
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.6
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Ile or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Asn or Ser
 <220>
 ><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Gly, Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Met or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <400> 442
 Xaa Tyr Xaa Xaa Leu Ser Xaa Xaa
 1 5
 <210> 443
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.7
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Asn or Ser

 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Gly or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <400> 443

Ala Tyr Xaa Xaa Leu Ser Arg Xaa

1 5

<210> 444

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.8

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Leu, Met, Gln, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be His, Lys, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be His, Ile, Leu, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Gly, Ile, Lys, Met, Asn, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Asp, Phe, Leu, Met, Gln, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Ile, Leu or Val
 <400> 444
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 445
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.9
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Ile, Thr or Val
 <220><221>
 > misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Leu, Met, Gln, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be His, Lys, Asn, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be His, Ile, Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Lys or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Leu, Met, Gln, Arg or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Leu or Val
 <400> 445
 Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 446

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.10

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala or Ile

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Leu or Gln

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Asn, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223>

> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Lys or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Met, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Leu or Val

<400> 446

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 447

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.11
 <220><221> misc_feature

 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala or Ile
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Leu or Gln
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Asn or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Met or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <
 400> 447
 Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 448
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.12

<220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Leu or Gln

<220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala or Ser

<220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Met or Arg

<220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Leu or Val

<400> 448
 Ile Xaa Asn Xaa Leu Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 449
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 10 Subgenus 10.13

<220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Leu or Gln

<220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Leu or Val

<400> 449

Ile Xaa Asn Xaa Leu Ser Met Xaa

1 5

<210> 450

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 450

Ile Ala Asn Leu Leu Ser Met Val

1 5

<210> 451

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 451

Ile Leu Asn Leu Leu Ser Met Val

1 5

<210> 452

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 452

Ile Gln Asn Leu Leu Ser Met Val

1 5

<210> 453

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 11
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, His, Leu, Pro, Arg, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Pro, Arg, Ser or Thr

 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be His, Ile, Leu, Pro, Arg or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Leu or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Phe, His, Leu, Met, Gln, Ser, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Ile, Lys, Pro, Arg, Ser, Thr
 or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro,

 Gln, Arg or Val
 <400> 453
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 454
 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 11 Subgenus 11.1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Gly, Pro, Ser or Thr

<220>

><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Asp, Glu, Pro or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Pro, Gln or Val

<400> 454

Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 455

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 11 Subgenus 11.2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Gly, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Gly, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Glu or Thr

<400> 455

Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Gln

1 5

<210> 456

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 11 Subgenus 11.3

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Leu or Val

<400> 456

Pro Ala Xaa Xaa Trp Tyr Thr Gln

1 5

<210> 457

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 457

Pro Ala Ser Leu Trp Tyr Thr Gln

1 5

<210> 458

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Lys, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser,
 Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile, Leu, Met, Gln, Thr, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln,
 Arg, Ser, Thr or Val

<220>

><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, Ile, Lys, Leu, Met,
 Pro, Gln, Arg, Ser, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln,
 Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<400> 458

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 459

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Leu, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Leu, Pro, Gln, Ser,
 Thr or Val

<220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Gly, Asn, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Leu, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Asn, Gln, Arg or Ser

 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Asp, Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Pro, Ser
 or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Phe, Gly, Leu, Pro, Gln, Arg or Ser
 <400> 459
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 460
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.2
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Pro or Ser

 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Gly, Asn, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Leu, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Leu, Pro or Val and
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Phe, Leu, Pro or Ser
 <400> 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 461
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.3
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Gly, Asn, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Leu, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Leu or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Phe, Pro or Ser

<400> 461

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 462

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.4

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Gly, Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Leu or Ser

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Leu or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Pro or Ser
 <400
 > 462
 Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 463
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.5
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Gly, Asn or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Leu or Ser

 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Leu

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Pro
 <400> 463
 Xaa Leu Xaa Xaa Leu Xaa Leu Pro
 1 5
 <210> 464
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.6
 <220>
 ><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Pro, Gln,
 Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, Asn, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Gly, His, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr
 or Val
 <220><221> misc_feature
 <222>

> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile, Leu, Met or Gln
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Lys, Leu, Asn, Gln, Arg, Ser
 or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, Ile, Lys, Leu, Met,
 Pro, Arg, Val, Trp or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Val
 or Tyr
 <400> 464
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 465
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.7
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, His, Gln, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Gly, Asn or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Leu, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Phe, Ile, Leu, Met or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Phe, Pro, Gln or Arg

<400> 465

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 466

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.8

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be His, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Gly, Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Leu, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Gly, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Phe, Ile, Met or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Pro or Arg

<400> 466

Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 467

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.9

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Gly, Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Gly or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Phe, Ile or Pro

<400> 467

Xaa Xaa Xaa Leu Leu Xaa Xaa Pro

1 5

<210> 468

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.10

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Gly, Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Phe or Pro

<400> 468

Xaa Xaa Xaa Leu Leu Xaa Xaa Pro

1 5

<210> 469

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 12 Subgenus 12.11

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Gly or Asn

<400> 469

Xaa Ser Xaa Leu Leu Arg Phe Pro

1 5

<210> 470

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 470

Ala Leu Gly Leu Leu Arg Leu Pro

1 5

<210> 471

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 471

Ala Leu Gly Leu Leu Ser Leu Pro

1 5

<210> 472

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 472

Ala Ser Gly Leu Leu Arg Phe Pro

1 5

<210> 473

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 13

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Ile, Leu, Met, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, Asn, Pro, Gln, Ser, Thr, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<400> 473

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 474

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 474

Leu Leu Leu Pro Ala His Gly Gly

1 5

<210> 475

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 13 Subgenus 13.1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Ile, Leu, Met, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Glu, His, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Phe, His, Leu, Met, Gln, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Gly or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Arg,
 Ser, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Leu, Met, Pro, Gln, Arg,
 Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Leu, Met, Asn,
 Arg, Ser, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Pro, Gln, Arg,
 Ser, Trp or Tyr
 <400> 475
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 476
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 13 Subgenus 13.2
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Leu, Met or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, His, Leu, Asn, Gln, Ser or Val

<220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Leu, Met, Gln, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Ile, Leu, Arg, Ser, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be His, Leu, Met, Gln or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, His, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Leu, Arg or Ser

<400> 476
 Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 477
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 13 Subgenus 13.3
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Leu, Met or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223
 > Xaa may be Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be His, Leu or Gln
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Gly or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Gly, Arg or Ser
 <400> 477
 Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 478
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 13 Subgenus 13.4
 <220><221> misc_feature

 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Leu or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be His or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Gly or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Arg or Ser
 <400> 478

Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5
 <210> 479
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 13 Subgenus 13.5
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Leu or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be His or Leu
 <400> 479

Xaa Xaa Xaa Pro Leu Xaa Gly Ser

1 5
 <210> 480

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 13 Subgenus 13.6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Ile, Leu, Met, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Leu, Met, Ser, Val, Trp
or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Gly, Lys, Leu, Met, Asn, Gln,

Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Glu, Gly, Asn, Pro, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser,
Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Ala, Glu, His, Pro, Gln or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Asp, Glu, Gly, Asn, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Gln, Ser, Thr or Val

<400> 480

1 5

<210> 482

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 13 Subgenus 13.7

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Gly or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ala or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala or Gly

<400> 482

Xaa Xaa Leu Xaa Xaa His Gly Xaa

1 5

<210> 483

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 483

Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Ser

1 5

<210> 484

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> cleavable moiety

<400> 484

Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro

1 5

<210> 485

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Core CM Consensus Sequence 6A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys,
Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa may be Ala, Cys, Glu, Phe, His, Leu, Asn, Arg, Ser
or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Lys, Asn, P Gln, Ser, Thr or
Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg,
Ser or Thr

<220>

><221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Arg, Thr, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Ile, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg,
 Ser, Thr, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Ile, Leu, Met, Gln,
 Arg, Ser, Thr or Val
 <400> 485
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 486
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Extended Core CM Consensus Sequence 8A
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro,
 Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa may be Ala, Pro, Arg or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Pro,
 Gln, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223>
 > Xaa may be Ala, Asp, Glu, Gly, His, Lys, Met, Asn, Pro, Arg,

Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Cys, Phe, His, Ile, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Val,
 Trp or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Arg,
 Ser, Thr, Val, Trp or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met,
 Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn,
 Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr
 <400> 486
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 487
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Extended Core CM Consensus Sequence 8A Subgenus 8A.1
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Asn, Ser, Thr,
 Val or Trp

 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Glu, Phe, His, Ile, Lys, Asn, Pro, Gln,

Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Cys, Phe, Ile, Leu, Met, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Cys, Phe, Gly, Ile, Leu, Arg, Ser, Thr, Val
or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr,
Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro,
Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<400> 487

Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 488

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Extended Core CM Consensus Sequence 8A Subgenus 8A.2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Gly, Leu, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Glu, His, Lys, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Gly, His, Asn, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile, Leu, Met or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Phe, Ile, Leu, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Ala, Phe, Leu, Arg, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr

<400> 488

Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 489

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Extended Core CM Consensus Sequence 8A Subgenus 8A.3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Lys, Gln, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be Ala, Gly, His or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile, Leu, Met or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Phe, Leu, Arg, Ser, Thr, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Phe, Leu, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, Leu, Arg, Thr or Val
 <400> 489

Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 490
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Extended Core CM Consensus Sequence 8A Subgenus 8A.4
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Phe, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Gln or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Gly or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile, Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be Phe, Leu or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be Ala, Arg or Thr

<400> 490

Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 491

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP14 Cleavable Extended Core CM Consensus Sequence 8A Subgenus 8A.5

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala, Gln or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile, Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu or Val

<400> 491

Xaa Pro Xaa Gly Xaa Xaa Leu Arg

1 5

<210> 492
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Extended Core CM Consensus Sequence 8A Subgenus 8A.6
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)

<223> Xaa may be Phe, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)

<223> Xaa may be Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

<223> Xaa may be Ile, Leu or Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa may be Leu or Val
 <400> 492
 Xaa Pro Xaa Gly Xaa Xaa Leu Arg
 1 5

<210> 493
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Extended Core CM Consensus Sequence 8A Subgenus 8A.7
 <220><221>
 > misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Ser, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Asn, Gln or Ser

<220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be Ala, Asp, Gly, His, Met, Asn, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Phe, Ile, Leu, Met or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ala, Ile, Leu, Met, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)

 <223> Xaa may be Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg,
 Ser, Thr or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Ala, Phe, His, Ile, Leu, Gln, Arg, Thr, Val,
 Trp or Tyr
 <400> 493
 Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 494
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Extended Core CM Consensus Sequence 8A Subgenus 8A.8
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa may be Leu, Ser or Val

 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Asn, Gln or Ser
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa may be His, Asn, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Phe, Ile, Leu or Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be Ile, Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa may be Ala, Leu or Gln
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Leu, Thr, Val or Tyr
 <400>
 > 494
 Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 495
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> MMP14 Cleavable Extended Core CM Consensus Sequence 8A Subgenus 8A.9
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be Ala, Asn, Gln or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa may be Ile or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa may be Leu or Val
 <400> 495

Leu Pro Xaa His Xaa Val Leu Xaa

1 5

<210> 496

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 496

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys

1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly

20

<210> 497

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> masking moiety

<400> 497

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys

1 5

<210> 498

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-Jagged antigen binding fragment VH CDR1 sequence

<400> 498

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 499

<211> 17

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> anti-Jagged antigen binding fragment VH CDR2 sequence
 <400> 499
 Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 500
 <211> 10
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> anti-Jagged antigen binding fragment VH CDR3 sequence
 <400> 500
 Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 501
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> anti-Jagged antigen binding fragment VL CDR1 sequence
 <400> 501
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 502
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> anti-Jagged antigen binding fragment VL CDR2 sequence

<400> 502

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 503

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-Jagged antigen binding fragment VL CDR3 sequence

<400> 503

Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu

1 5

<210> 504

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-EGFR antigen binding fragment VH CDR1 sequence

<400> 504

Asn Tyr Gly Val His

1 5

<210> 505

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-EGFR antigen binding fragment VH CDR2 sequence

<400> 505

Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser

1 5 10 15

<210> 506

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-EGFR antigen binding fragment VH CDR3 sequence

<400> 506

Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 507

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-EGFR antigen binding fragment VL CDR1 sequence

<400> 507

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His

1 5 10

<210> 508

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-EGFR antigen binding fragment VL CDR2 sequence

<400> 508

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

1 5

<210>

> 509

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-EGFR antigen binding fragment VL CDR3 sequence

<400> 509

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr

1 5

<210> 510

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-CTLA-4 scFv

<400> 510

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Ser Tyr Asn Val Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln

180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

225 230 235 240

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Ser Leu Tyr Trp

245 250 255

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

260 265 270

Ser

<210> 511

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-CD3 epsilon scFv

<400> 511

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala

20 25 30

Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser

35 40 45

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro

50 55 60

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr

65 70 75 80

Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp

85 90 95

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

100 105 110

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

260

<210> 512

<211> 194

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Display Platform CYTX-DP-XXXXXXXX peptide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(24)

<223> Xaa may be any amino acid

<400> 512

Gly Gln Ser Gly Gln Glu Tyr Met Pro Met Glu Gly Gly Ser Gly Gln

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Gly Gln Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Gly Ile

35 40 45

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

50 55 60

Val Val Gly Val Gly Tyr Gly Ser Gly Pro Gly Gly Ser Tyr Gly Phe

65 70 75 80

Ser Tyr Gly Ala Gly Leu Gln Phe Asn Pro Met Glu Asn Val Ala Leu

85 90 95

Asp Phe Ser Tyr Glu Gln Ser Arg Ile Arg Ser Val Asp Val Gly Thr

100 105 110

Trp Ile Leu Ser Val Gly Tyr Arg Phe Gly Ser Lys Ser Arg Arg Ala

115 120 125

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

130 135 140

Met Asn Lys Met Gly Gly Phe Asn Leu Lys Tyr Arg Tyr Glu Glu Asp

145 150 155 160

Asn Ser Pro Leu Gly Val Ile Gly Ser Phe Thr Tyr Thr Gly Gly Ser

165 170 175

Gly Gly Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ala Gly His His His His His His

180 185 190

His His

<210> 513

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SP-CYTX-DP-XXXXXXXX peptide

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(47)

<223> Xaa may be any amino acid

<400> 513

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

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

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

 180 185 190
 Phe Thr Tyr Thr Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ala
 195 200 205
 Gly His His His His His His His His
 210 215

<210> 514

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> amino acid substrate

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(8)

<223> Xaa may be any amino acid

<400> 514

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 515

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker sequence

<400> 515

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5