



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0008202
(43) 공개일자 2017년01월23일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>G01N 33/574</i> (2006.01) <i>A61K 39/395</i> (2006.01)
<i>A61K 47/50</i> (2017.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
<i>G01N 33/5743</i> (2013.01)
<i>A61K 39/395</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7026083
(22) 출원일자(국제) 2015년02월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년09월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/017171
(87) 국제공개번호 WO 2015/127407
국제공개일자 2015년08월27일
(30) 우선권주장
61/942,796 2014년02월21일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
에브리 스템센트알엑스 엘엘씨
미국 일리노이주 60064 노쓰 시카고 노쓰 위키건 로드 1</p> <p>(72) 발명자
윌리엄 사무엘
미국 캘리포니아주 94403 샌 마테오 몬터레이 스트리트 3000
샌더스 로라
미국 캘리포니아주 94107 샌 프란시스코 킹 스트리트 170 유니트 809
러빙 캐트린 에이.
미국 캘리포니아주 94708 버클리 올림푸스 애비뉴 1460</p> <p>(74) 대리인
장훈</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **흑색종에 사용하기 위한 항-DLL3 항체 및 약물 접합체**

(57) 요약

흑색종의 진단 및 치료에 사용하기 위한 항-DLL3 항체 및 항체 약물 접합체.

대표도

항-DLL3 항체의 결합 특성

클론	Bin	도메인	친화도 (nM)
SC16.4	F	EGF4	0.5 ^F
SC16.8	A	EGF5	0.5 ^F
SC16.10	E	EGF2	4.0 ^F
SC16.13	B	EGF2	2.0 ^B
SC16.15	G	N-말단	0.5 ^B
SC16.25	C	N-말단	0.2 ^B
SC16.34	D	DSL	0.2 ^B
SC16.39	I	EGF6	1.0 ^F
SC16.46	A	EGF1	0.5 ^F
SC16.51	H	N-말단	2.0 ^F
SC16.56	D	DSL	1.0 ^B
SC16.65	B	EGF2	0.9 ^B
SC16.67	D	EGF3	0.5 ^F

^B Biacore; ^F ForteBio

(52) CPC특허분류

A61K 47/48438 (2013.01)

A61K 47/48561 (2013.01)

A61K 47/48623 (2013.01)

G01N 33/57484 (2013.01)

G01N 2800/52 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 예후를 평가하는 방법으로서, 상기 방법은 (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 DLL3 발현 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 측정된 DLL3 발현 수준이 역치 지수 값(threshold index value) 초과인 경우 양호하지 않은 예후를 평가하는 단계를 포함하는, 환자의 예후를 평가하는 방법.

청구항 2

치료를 위한 환자를 선택하는 방법으로서, 상기 방법은 (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 DLL3 발현 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 측정된 DLL3 발현 수준이 역치 지수 값 초과인 경우 항-DLL3 항체를 이용한 치료를 위한 환자를 선택하는 단계를 포함하는, 치료를 위한 환자를 선택하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, DLL3 발현 수준을 측정하는 상기 단계가 DLL-3 단백질 발현을 검출함을 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, DLL-3 단백질 발현이 항-DLL3 항체를 이용하여 검출되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 항-DLL3 항체가 서열번호 173의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열의 3개의 CDR들 및 서열번호 175의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열의 3개의 CDR들을 포함하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 항-DLL3 항체가 서열번호 173의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호 175의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, DLL-3 단백질 발현이 면역조직화학적 검정에서 검출되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, (c) 상기 환자를 항-DLL3 항체의 치료학적 양으로 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

단리된 항-DLL3 항체 약물 접합체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는 흑색종의 치료 방법으로서, 상기 항체 약물 접합체는 화학식 M-[L-D]_n을 포함하고, 여기서:

M은 항-DLL3 항체를 포함하고;

L은 임의의 링커를 포함하고;

D는 피롤로벤조디아제핀(PBD)을 포함하고;

n은 1 내지 20의 정수인,

흑색종의 치료 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 흑색종이 난치성 흑색종인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 흑색종이 다카르바진-난치성 흑색종 또는 베무라페닙-난치성 흑색종인, 방법.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흑색종이 야생형 BRAF를 포함하는, 방법.

청구항 13

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흑색종이 돌연변이된 BRAF를 포함하는, 방법.

청구항 14

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흑색종이 야생형 NRAS를 포함하는, 방법.

청구항 15

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흑색종이 돌연변이된 NRAS를 포함하는, 방법.

청구항 16

병기 II(stage II) 흑색종을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 DLL3 발현 수준을 측정하는 단계(여기서, 상기 측정된 DLL3 발현 수준은 역치 지수 값 초과이다); 및 (b) 상기 환자를 항-DLL3 항체 약물 집합체로 치료하는 단계를 포함하는, 병기 II 흑색종을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 17

대상체에서 흑색종을 치료하는 방법으로서, (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플을 양성적(positively) 상관관계에 있는 하나 이상의 대응 바이오마커들에 대해 조사하는 단계; (b) 상기 샘플 중의 상기 양성적 상관관계에 있는 하나 이상의 대응 바이오마커들의 발현을 검출하는 단계; 및 (c) 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 집합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 양성적 상관관계에 있는 하나 이상의 대응 바이오마커들이 하기 마커들 PUS7, EFHD1, PTP4A3, MYO1B, NFATC1, NUDT14, NR6A1, JAG2, HAUS5, ADAT3, PAFAH1B3, CCDC136, GAS5, PPFIA3, CDK8, ZNF114, KHSRP, MURC, ZNRD1, RPS19, LRRC43, ZCCHC3, LIN9, ZNF417, ATOH8, ATP6V1C1, RPS10, RPS19, BCL7A, CHRN2, CAMKK1, SNORA43, TMEM117, CBLL1, HSPA12B, OR4C46, ZNF570, FANCF, ZNF480, TRPM6, CHD7 및 이들의 조합 중 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 19

대상체에서 흑색종을 치료하는 방법으로서, (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플을 양성적 상반된(anti)-상관관계에 있는 하나 이상의 대응 바이오마커들에 대해 조사하는 단계; (b) 상기 샘플 중의 상기 양성적 상반된-상관관계에 있는 하나 이상의 대응 바이오마커들의 저발현 또는 발현 부재를 검출하는 단계; 및 (c) 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 집합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 상반된-상관관계에 있는 하나 이상의 대응 바이오마커들이 하기 마커들 ZBTB20, GPR155, MST1, CLVS1, P4HA2, CIITA, ITPR2, BRK1, TGOLN2, TADA3, SLC38A11, KCNQ1, TMED6, NRXN3, SNX24, OLFML3, KCT2, PJA2, SEPT8, 및 이들의 조합 중 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 21

대상체에서 흑색종을 치료하는 방법으로서, (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플을 하나 이상의 분비된 대용 바이오마커들에 대해 조사하는 단계; (b) 상기 샘플 중의 상기 하나 이상의 분비된 대용 바이오마커들의 발현을 검출하는 단계; 및 (c) 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈액 샘플인, 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 분비된 대용 바이오마커는 EFHD인, 방법.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 분비된 대용 바이오마커는 OLFML3인, 방법.

청구항 25

제9항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 약물 접합체(ADC)가 내재화 항체인 항-DLL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 26

제9항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 약물 접합체(ADC)가 키메라 항체, CDR-절편이식된 항체, 또는 사람화된 항체인 항-DLL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 항-DLL3 항체가 서열번호 149의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열의 3개의 CDR들 및 서열번호 151의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열의 3개의 CDR들을 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 항-DLL3 항체가 서열번호 405의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호 407의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 그 전문이 본원에 인용되는, 2014년 2월 21일에 출원된 미국 가특허 출원 제61/942,796호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] **서열목록**

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통한 ASCII 포맷으로 제출된 서열목록을 포함하고, 이는 그 전문이 본원에 인용된다. 2015년 2월 23일에 생성된 상기 ASCII 복사본은 S69697_1200WO_SEQ_022315.txt이라고 명명하고, 609KB(624,296바이트) 크기이다.

[0005] **본 발명의 분야**

[0006] 본 출원은 일반적으로 항-DLL3 항체, 항-DLL3 항체 약물 접합체 및 이들의 조합물을 이용한 흑색종의 진단, 치료, 모니터링 및 예방 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] **본 발명의 배경**

[0008] 가장 흔한 형태의 암인 피부암은 피부의 상피 조직으로부터 유도되는 각질세포암(기저 및 편평 세포 암종); 및

피부 및 신체의 다른 부분에 존재하는 색소-생산 멜라닌 세포로부터 유도되는 흑색종으로 이루어진다. 흑색종은 피부암의 5% 미만을 차지하지만, 피부암-관련 사망의 80%의 원인이 된다. 피부의 국부적인 단계에서 초기에 진단되는 경우, 수술적 절제는 일반적으로 당해 질환을 치유할 수 있다. 따라서, 병기(stage) I 흑색종에 관해서 예후는 90% 초과와 5년 생존율로 상당히 양호하다. 그러나, 예후는 흑색종의 침입하고 전이되는 경향 때문에 병변이 피부 아래로 더 깊게 확대될수록 나빠진다. 전이성 흑색종은 치료하기 가장 어려운 암들 중 하나로 남아 있고, 수술적 절제는 일반적으로 치유적 치료 옵션이 아니다. 병기 IV 흑색종에 관한 5년 생존율은 15% 내지 20%이다. 전세계적으로, 흑색종의 발병률은 놀라운 속도로 증가하여 왔고, 흑색종 발병의 일생 위험(lifetime risk)은 미국에서 남성에 대해 1/58 내지 오스트레일리아에서 남성에 대해 1/25 만큼 높다. 최근 수십년간 증가한 발병률은 개체군의 변경된 태양광 노출 습관에 의해 부분적으로 설명되지만, 몇몇의 유전적 위험 인자들도 알려져 있다.

[0009] 흑색종의 발병은 복잡적이고 환경적 및 유전적 인자들과 관련되어 있다. 색소성 특징은 흑색종 발병률과 강하게 상호관련되어 있고, 피츠패트릭 스케일(Fitzpatrick scale)에 의해 정의되는 바와 같은 VI형 피부 타입보다 I형 피부 타입에서 위험이 더 높다. 다른 중요한 위험 인자들은 색소 모반(보통의 점)의 수, 이형 모반의 수 및 악성 흑색종의 가족력이다. MAPK 경로에서의 돌연변이는 흑색종 발병에 매우 중요한 것으로 밝혀졌고; 흑색종의 90% 이하 및 양성 멜라닌세포 신생물은 BRAF 또는 NRAS에 활성화 돌연변이를 지닌다. BRAF 돌연변이는 원발성 피부 흑색종의 대략 50% 및 악성 흑색종의 70% 이하에서 발생하고(Thomas et al., 2004, PMID: 15140228), 여기서, 이들 돌연변이의 80%는 위치 600에서 발린 대 글루타메이트 변화(V600E)이다(Davies et al., 2002, PMID: 12068308). NRAS 돌연변이는 원발성 피부 흑색종의 대략 20%에서 발생한다. 흑색종에 대해 최근 개발된 치료제, 예를 들면, BRAF V600E 돌연변이에 대한 베무라페닙은 흑색종과 관련되어 있는 이들 통상의 유전적 돌연변이에 초점을 맞추어 왔다. 그러나, 이러한 치료제는 특정 돌연변이를 특징으로 하지 않는 흑색종에 무효하다. 또한, 이들 치료제의 다수는 몇몇의 단기적 이점을 제공하지만, 대부분은 중앙 재발(relapse) 또는 재현(recurrence)이 없는 지속적인 치유를 제공하는 것에 실패한다. 각종 돌연변이적 특징을 갖는 흑색종을 치료하는데 사용될 수 있고 지속적인 관해(remission)을 제공하는 치료요법을 개발하는 것에 대한 큰 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0010] **본 발명의 요약**

[0011] 본 발명은, 항-DLL3 항체 및 항체 약물 접합체(ADC), 이의 약제학적 조성물, 및 제조 물품을 이용하여 난치성 흑색종을 포함하는 흑색종을 진단하고, 예후하고, 치료하고, 모니터링하고, 예방하는 방법을 개시한다. 또한, DLL3에 대한 대응 바이오마커(surrogate biomarker)가 본원에 개시된다.

[0012] 본 발명의 한 양상은, 환자의 예후를 평가하는 방법으로서, 상기 방법은 (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 DLL3 발현 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 측정된 DLL3 발현 수준이 역치 지수 값(threshold index value) 초과인 경우 양호하지 않은 예후를 평가하는 단계를 포함하는, 환자의 예후를 평가하는 방법을 제공한다. 관련 양상에서, 치료를 위한 환자를 선택하는 방법으로서, 상기 방법은 (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 DLL3 발현 수준을 측정하는 단계; 및 (b) 상기 측정된 DLL3 발현 수준이 역치 지수 값 초과인 경우 항-DLL3 항체를 이용한 치료를 위한 환자를 선택하는 단계를 포함하는, 치료를 위한 환자를 선택하는 방법이 제공된다. 이들 방법에서, DLL3 발현 수준을 측정하는 단계는 예를 들면, 항-DLL3 항체를 이용하여 DLL-3 단백질 발현을 검출함을 포함할 수 있다. 검출 단계는 면역조직화학을 포함하는 당해 분야에 공지되어 있는 임의의 적합한 기술을 포함할 수 있다. 역치 지수 값은 본 개시의 검토에 따라 당해 분야에 익히 이해될 수 있는 바와 같이, 사용되는 기술에 따라 다르다. 한 예로서, 면역조직화학이 검출 방법으로서 사용되는 경우, 역치 지수 값은 전형적으로 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280보다 더 크고 300 이하 일 것이다.

[0013] 예후, 환자 선택 및/또는 DLL3 수준의 검출을 위한, 개시되어 있는 방법은 예를 들면, 서열번호 173의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열의 3개의 CDR들 및 서열번호 175의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열의 3개의 CDR들을 포함하는 항-DLL3 항체, 또는 특정 양상에서는 서열번호 173의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호 175의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 항체를 포함하는 임의의 DLL3 항체를 이용할 수 있다.

[0014] 또한, 예후, 환자 선택, 및/또는 DLL3 수준의 검출을 위한, 개시되어 있는 방법은 본 개시에 의해 나타내어진 바와 같은 항-DLL3 항체 약물 접합체의 치료학적 효용량을 투여하는 치료 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 몇몇 양상에서, 치료학적 항체 약물 접합체는 내재화 항체 및/또는 키메라 항체, CDR-결편이식

된 항체, 또는 사람화된 항체를 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 양상에서, 치료학적 항체 약물 접합체는 서열 번호 149의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열의 3개의 CDR들 및 서열번호 151의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열의 3개의 CDR들을 포함하는 항-DLL3 항체, 또는 특정 양상에서는 서열번호 405의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호 407의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 항체를 포함한다.

- [0015] 본 발명의 다른 양상은, 단리된 항-DLL3 항체 약물 접합체(ADC) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는 흑색종을 치료하는 방법으로서, 상기 항체 약물 접합체(ADC)는 화학식 M-[L-D]_n을 포함하고, 여기서, M은 항-DLL3 항체를 포함하고; L은 임의의 링커를 포함하고; D는 피롤로벤조디아제핀(PBD)을 포함하고; n은 1 내지 20의 정수인, 흑색종의 치료 방법을 제공한다.
- [0016] 흑색종은 주로 각종 점 돌연변이(예를 들면, BRAF, NRAS, KIT)를 통해 활성화된 종양 유전자 또는 각종 메커니즘(예를 들면, TP53, CDKN2A 및 PTEN)을 통해 침묵된 종양 억제 유전자의 발현을 특징으로 한다. 본 발명자들은, DLL3을 발현하는 흑색종이 흑색종에서의 종양 유전자 및 종양 억제인자의 가장 흔하게 언급되는 돌연변이와는 독립적으로 DLL3을 발현함을 발견하였다. 이들 데이터는 표적으로 하는 제제(예를 들면, 베무라페닙, 트라메티닙, 다사티닙)로 또한 치료되고 있는 흑색종 환자의 치료 가능성 또는 이러한 치료에 난치성인 흑색종을 나타낸다.
- [0017] 따라서, 본 발명의 한 양상에서, 본 발명의 방법은 다카르바진-난치성 흑색종 또는 베무라페닙-난치성 흑색종을 포함하는 난치성 흑색종을 치료하기 위해 사용할 수 있다.
- [0018] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명의 항-DLL3 ADC는 야생형 BRAF를 발현하는 흑색종을 치료하는데 또는 돌연변이된 BRAF를 발현하는 흑색종을 치료하는데 사용할 수 있다. 다른 양상에서, 본 발명의 항-DLL3 ADC는 야생형 NRAS를 발현하는 흑색종을 치료하는데 또는 돌연변이된 NRAS를 발현하는 흑색종을 치료하는데 사용할 수 있다.
- [0019] 본 발명의 특정 양상에서, 병기 II 흑색종을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 DLL3 발현 수준을 측정하는 단계(여기서, 상기 측정된 DLL3 발현 수준은 역치 지수 값 초과이다); 및 (b) 상기 환자를 항-DLL3 항체 약물 접합체로 치료하는 단계를 포함하는, 병기 II 흑색종을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0020] 본원에 개시되는 바와 같이, DLL3 발현은 흑색종에서 발현되는 각종 유전자들과 양성적 상관관계에 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 다른 양상은 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법으로서, (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플을 양성적 상관관계에 있는 하나 이상의 대용 바이오마커들에 대해 조사하는 단계; (b) 상기 샘플 중의 상기 양성적 상관관계에 있는 하나 이상의 대용 바이오마커들의 발현을 검출하는 단계; 및 (c) 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0021] 추가의 양상에서, 양성적 상관관계에 있는 대용 바이오마커는 하기 마커들 PUS7, EFHD1, PTP4A3, MYO1B, NFATC1, NUDT14, NR6A1, JAG2, HAUS5, ADAT3, PAFAH1B3, CCDC136, GAS5, PPF1A3, CDK8, ZNF114, KHSRP, MURC, ZNRD1, RPS19, LRRC43, ZCCHC3, LIN9, ZNF417, ATOH8, ATP6V1C1, RPS10, RPS19, BCL7A, CHRN2, CAMKK1, SNORA43, TMEM117, CBLL1, HSPA12B, OR4C46, ZNF570, FANCF, ZNF480, TRPM6, CHD7, 및 이들의 조합 중 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0022] 본원에 개시되어 있는 바와 같이, DLL3 발현은 또한 흑색종에서 발현되는 각종 유전자들과 상반된(anti)-상관관계가 있는 것으로 발견되었고, 따라서, 본 발명의 한 양상은 (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플을 양성적 상반된-상관관계에 있는 하나 이상의 대용 바이오마커들에 대해 조사하는 단계; (b) 상기 샘플 중의 상기 양성적 상반된-상관관계에 있는 하나 이상의 대용 바이오마커들의 저발현 또는 발현 부재를 검출하는 단계; 및 (c) 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 대표적인 상반된-상관관계에 있는 대용 바이오마커들로는 ZBTB20, GPR155, MST1, CLVS1, P4HA2, CIITA, ITPR2, BRK1, TGOLN2, TADA3, SLC38A11, KCNQ1, TMED6, NRXN3, SNX24, OLFML3, KCT2, PJA2, SEPT8, 및 이들의 조합이 포함된다.
- [0023] 본 발명자들은 DLL3과 상관관계에 있는 소정의 바이오마커들이 분비되고, 따라서, 예를 들면, 혈액 또는 혈청과 같은 샘플을 사용하는 진단학적 검정에 유용할 수 있음을 추가로 발견하였다. 따라서, 본 발명의 다른 양상은 (a) 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플을 하나 이상의 분비된 대용 바이오마커들에 대해 조사하는 단계; (b) 상기 샘플 중의 상기 하나 이상의 분비된 대용 바이오마커들의 발현을 검출하는 단계; 및 (c) 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 대표적인 생물학

적 샘플로는 혈액 샘플이 포함된다.

- [0024] 추가의 양상에서, 본 발명은 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법으로서, 환자로부터 얻어지는 생물학적 샘플, 예를 들면, 혈액 샘플 중의 EFHD의 발현을 측정하는 단계, 및 EFHD가 발현되는 경우 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 다른 양상은 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법으로서, 환자로부터 얻어지는 생물학적 샘플, 예를 들면, 혈액 샘플 중의 OLFML3의 발현을 측정하는 단계, 및 OLFML3이 발현되는 것으로 발견되는 경우, 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체(ADC)의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 추가의 양상은 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법으로서, 환자로부터 얻어지는 생물학적 샘플 중의 JAG2의 발현을 측정하는 단계, 및 JAG2가 저발현을 갖는 경우, 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체(ADC)의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0026] 본 발명의 추가의 양상은 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법으로서, 환자로부터 얻어지는 생물학적 샘플 중의 NRXN2의 발현을 측정하는 단계, 및 NRXN2가 저발현을 갖는 경우, 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체(ADC)의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0027] 개시되어 있는 치료 방법은 항-DLL3 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 항체 약물 접합체를 이용하여 실행된다. 본 발명의 몇몇의 양상에서, 항-DLL3 항체는 내재화 항체, 및/또는 키메라 항체, CDR-절편이식된 항체, 또는 사람화된 항체이다. 예를 들면, 개시되어 있는 치료 방법에서, 치료학적 항체 약물 접합체는 서열번호 149의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열의 3개의 CDR들 및 서열번호 151의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열의 3개의 CDR들을 포함하는 항-DLL3 항체, 또는 특정 양상에서는 서열번호 405의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호 407의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 항체를 포함할 수 있다.
- [0028] 상기는 요약이고, 따라서, 필요에 따라, 상세 설명의 단순화, 일반화, 및 생략을 포함하고 있으며; 결과적으로, 당해 분야 숙련가들은 본 요약이 단지 설명을 위한 것이고 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 의도되지 않음을 이해할 것이다. 이러한 요약은 청구되는 주제의 주요 특징 또는 필수적 특징을 확인하기 위한 것으로 의도되는 것은 아니고, 청구되는 주제의 범위를 결정에 있어서 보조로서 사용되는 것으로 의도되는 것도 아니다.

도면의 간단한 설명

- [0029] 도 1은 배양된 멜라닌 세포, 흑색종(MEL) 종양 조직 및 포도막 흑색종 샘플(UVM)로부터 유도된 RNA의 전체 전사체(transcriptome)(SOLiD) 서열분석을 이용하여 측정된 DLL3의 발현 수준을 도시한다.
- 도 2는 정상 피부, 각질세포 및 섬유아세포(정상 피부), 배양된 정상 멜라닌 세포, 초기 환자 생검 시편("p0"로 나타냄), 및 마우스를 통해 계대된 MEL 환자-유도된 이종이식편(PDX) 종양으로부터 단리된 각종 RNA 샘플 중의 qRT-PCR에 의해 측정된 DLL3 전사물의 상대적 발현 수준을 도시한다.
- 도 3은 정상 조직 및 MEL PDX 세포주에서의 마이크로어레이 하이브리드화에 의해 측정된 DLL3 전사물 발현의 정규화된 강도 값을 나타낸다.
- 도 4a는 공공으로 이용가능한 데이터세트인 The Cancer Genome Atlas(TCGA)로부터의 각종 정상 조직 및 원발성 흑색종 종양에서의 DLL3 전사물의 발현을 나타낸다.
- 도 4b 및 도 4c는 TCGA 데이터세트로부터의 원발성 흑색종 종양에서의 DLL3 전사물의 고발현 및 저발현에 기초한 카플란-마이어 생존 곡선을 나타내고, 여기서, 역치 지수 값은 RPKM 값의 산술 평균을 이용하여 결정되고, 여기서, 도 4b는 병기 I 내지 IV 흑색종을 갖는 환자들을 나타내고 도 4c는 흑색종의 병기에 기초하여 계층화된 환자들을 나타낸다.
- 도 5는 예시의 항-DLL3 항체의 binning(bin), 도메인 맵핑(mapping) 및 친화성 특성을 보여준다.
- 도 6a 및 도 6b는 예시의 무린 및 사람화된 항-DLL3 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 연속한 아미노산 서열들(서열번호 21 내지 407, 홀수)을 제공한다.
- 도 7은 예시의 항-DLL3 항체의 도메인 수준 맵핑 분석의 결과를 도시한다.
- 도 8은 정상 조직, 배양된 멜라닌 세포 및 MEL PDX에서의 전기화학발광성 샌드위치 ELISA 검정을 이용하여 측정된 사람 DLL3의 상대적 단백질 발현을 나타낸다.

도 9는 세포질(c) 또는 막(m)에서 나타나는 발현을 갖는 세포들의 계산된 백분율로 -(발현되지 않음) 내지 +++ (고발현)로 스코어링된, 각종 초기 MEL 생검 샘플 및 MEL PDX에 대한 항-DLL3 모노클로날 항체 또는 대조군 마우스 IgG2a 항체를 이용한 면역조직화학 분석의 결과를 나타낸다.

도 10a는 형광성 마이너스 원(FMO: fluorescence minus one) 이소타입-대조군 염색된 집단(채워진 회색)과 비교한 유동 세포측정법에 의해 측정된 대표적인 MEL PDX 세포주에서의 DLL3의 표면 단백질 발현(흑색선)을 나타낸다.

도 10b는 형광성 마이너스 원(FMO) 이소타입-대조군 염색된 집단(채워진 회색)과 비교한 유동 세포측정법에 의해 측정된 배양된 정상 멜라닌 세포에서의 DLL3 또는 MCSP의 표면 단백질 발현(흑색선)을 나타낸다.

도 11a는 접합된 항-DLL3 항체의 시험관내에서 MEL 종양 세포를 사멸시키고/시키거나 MEL 종양 세포의 성장을 억제하는 능력을 나타낸다.

도 11b 내지 도 11e는 선택된 항-DLL3 항체 약물 접합체 또는 치료 기준 다카르바진의 생체내에서 MEL 종양 세포를 사멸시키고/시키거나 MEL 종양 세포의 성장을 억제하는 능력을 나타낸다.

도 12는 MEL PDX에서의 DLL3 발현과 양성적 상관관계(도 12a)에 있거나 상반된-상관관계(도 12b)에 있는 대용 바이오마커의 유전자들을 열거한다.

도 12c는 DLL3과 상관관계에 있는 2개(예를 들면, EFHD1 및 JAG2) 및 상반된-상관관계에 있는 2개(예를 들면, NRXN2 또는 OLFML3)의 4개의 대용 바이오마커들의 플롯을 나타낸다.

도 13은 DLL3을 발현하거나(좌측) DLL3의 발현이 결여되어 있고(우측), 전이성 흑색종에서 통상적으로 돌연변이 되는 종양 유전자 또는 종양 억제제 유전자에 점 돌연변이 또는 카피 수 변이(CNV: copy number variation)를 포함하는 MEL PDX의 수를 열거하는 표이다.

도 14a는 항-DLL3 ADC SC16-LPBD1의 존재시 종양 체적의 감소를 도시하고, 도 14b는 SC16-LPBD1로 치료된 MEL 종양 세포가, 제한 회색 검정 및 푸아송(Poisson) 분포 통계학을 이용한 분석에 기초하여 PBD1에 접합된 IgG1로 치료된 MEL 종양 또는 치료되지 않은 종양과 비교하여 암 줄기 세포의 감소된 출현빈도를 나타냈음을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본 발명은 다수의 상이한 형태로 구현될 수 있다. 이의 원칙을 예시하는 본 발명의 비-제한적 예시적 실시형태들이 본원에 개시되어 있다. 본원에서 사용되는 임의의 섹션 제목은 구조적 목적만을 위한 것이고, 기술되어 있는 주제를 한정하는 것으로 구성되어서는 안된다. 본 개시의 목적을 위해, 모든 식별 서열 수탁 번호는 달리 나타내지 않는 한 NCBI 참조 서열(RefSeq) 데이터베이스 및/또는 NCBI GenBank® 기록 서열 데이터베이스에서 찾을 수 있다.

[0031] 본 발명은 흑색종의 예후, 진단, 테라그노시스(theragnosis), 치료 및/또는 예방을 위한 항-DLL3 항체 및 ADC의 용도를 제공한다.

[0032] I. DLL3 생리학

[0033] 델타-유사 3(DLL3; SCD01로서도 공지됨)은 노치 델타-세레이트(Notch Delta-Serrate) LAG2(DSL) 리간드의 델타-유사 패밀리의 구성원이다. 씨. 엘레간스(C. elegans) 및 초파리에서 처음으로 동정되었고 후속적으로 무척추 동물로부터 척추동물로 진화적으로 보존된 것으로 밝혀진 노치 신호전달 경로는 정상 배아 발달, 성체 조직 항상성, 및 줄기 세포 유지를 포함하는 일련의 근본적 생물학적 프로세스에 관여한다(D'Souza et al., 2010, PMID: 20816393; Liu et al., 2010, PMID: 20816402). 사람에서는 4개의 공지의 노치 수용체들 및 5개의 DSL 리간드들: Jagged1 및 Jagged 2로서 공지되어 있는 2개의 세레이트 동족체들, 및 델타-유사 리간드들 또는 DLL1, DLL3 및 DLL4라고 칭하는 3개의 델타 동족체들이 존재한다.

[0034] 대표적인 DLL3 단백질 오솔로그(ortholog)로는 사람(수탁번호 NP_058637(서열번호 1) 및 NP_982353(서열번호 2)), 침팬지(수탁번호 XP_003316395), 마우스(수탁번호 NP_031892), 및 래트(수탁번호 NP_446118)가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 사람에서, DLL3 유전자는 염색체 19q13 상에 위치하는 9.5kbp에 걸친 8개의 엑손으로 이루어진다. 마지막 엑손 내에서의 대안의 스플라이싱은 2389염기(수탁번호 NM_016941)의 하나 및 2052 염기(수탁번호 NM_203486)의 하나인 2개의 프로세싱된 전사물을 발생시킨다. 전자의 전사물은 618 아미노산 단백질(수탁번호 NP_058637)을 암호화하고, 한편, 후자의 전사물은 587 아미노산 단백질(수탁번호

NP_982353)을 암호화한다. 이들 2개의 DLL3의 단백질 이소형은 이들의 세포의 도메인(ECD) 및 이들의 막관통 도메인에 걸쳐 전체 100% 동일성을 공유하고, 보다 긴 이소형은 단백질의 카복시 말단에 32개의 추가의 잔기들을 포함하는 연장된 세포질 테일(tail)을 포함한다는 점에서만 상이하다. 이소형들의 생물학적 관련성은 불명확하지만, 이소형 둘 다 종양 세포에서 검출될 수 있다(PCT/US2013/27391).

[0035] 일반적으로, DSL 리간드는 일련의 구조적 도메인들: 고유한 N-말단 도메인, 이어서, 보존된 DSL 도메인, 다중 탠덤(tandem) 표피 성장 인자(EGF)-유사 반복단위, 막관통 도메인, 및 리간드에 걸쳐 고도로 보존된 것은 아니지만 고유한 E3 유비퀴틴 리가제에 의한 유비퀴틴화(ubiquitination)를 위한 잠재적 부위인 다중 라이신 잔기들을 포함하는 세포질 도메인으로 이루어진다. DSL 도메인은, 노치 수용체들과의 상호작용에 필수적이지만 충분하지는 않은 퇴행(degenerate) EGF-도메인이다. 추가로, 대부분의 DSL 리간드들의 처음 2개의 EGF-유사 반복단위는, 노치 신호전달의 활성화시 DSL 도메인과 협력하여 상호작용하는 DOS 도메인으로서 공지되어 있는 보다 적은 단백질 서열 모티프를 포함한다.

[0036] DLL3 단백질의 ECD는 단일 DSL 도메인 및 N-말단 도메인인 6개의 EGF-유사 도메인들을 포함한다. 일반적으로, EGF-도메인은, 사람 DLL3의 약 아미노산 잔기 216 내지 249(도메인 1), 274 내지 310(도메인 2), 312 내지 351(도메인 3), 353 내지 389(도메인 4), 391 내지 427(도메인 5) 및 429 내지 465(도메인 6)에서, 약 아미노산 잔기 176 내지 215에서 DSL 도메인 및 약 아미노산 잔기 27 내지 175에서 N-말단 도메인이 발생하는 것으로 인지된다. 본 개시의 목적을 위해, 각각의 EGF-유사 도메인들은 EGF1 내지 EGF6이라고 칭할 수 있고, EGF1은 단백질의 N-말단부에 가장 가깝다. DLL3의 이소형 둘 다에서, 성숙 단백질은 세포 표면 발현 전에 클립핑될(clipped) 수 있는 26개 아미노산의 신호 펩타이드를 포함한다. 따라서, 성숙 단백질에서의 N-말단 도메인은 DSL 도메인의 개시까지 상기 단백질의 위치 27로부터 연장될 것이다.

[0037] DLL3 유전자의 결함은 비정상적 척추골 형성 및 늑골 이상을 초래하는 중증의 선천적 결함인 사람에서의 척추늑골 이골증(spondylocostal dysostosis)과 관련되어 왔다. 이는, 적절한 발달을 위해 노치, Wnt 및 FGF 신호전달 경로들 사이에 미세하게 조절된 왕복성 인터플레이(oscillating interplay)를 필요로 하는 척추골의 배아 전구체인 체절의 극성 및 패턴화를 결정하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는 노치 신호전달의 변화와 관련되어 있다. DLL1 및 DLL3은 전형적으로 발달 마우스 배아 내의 유사한 위치에서 발현되지만, 유전자이식 마우스를 이용한 실험은 DLL3이 DLL1을 보상하지 않음을 입증하였다. DLL1 녹-아웃 마우스는 배아 치사(embryonic lethal)이지만, DLL3 돌연변이체 마우스는 척추늑골 이골증을 갖는 사람에서 발견된 것과 유사한 표현형을 나타내지만 생존한다. 이들 데이터는 정상 발달에 결정적인 노치 트랜스- 및 시스-상호작용의 미세한 인터플레이(interplay)와 일치한다.

[0038] 일반적으로, 신호-수용 세포의 표면 상의 노치 수용체는 반대 신호-송출 세포의 표면 상에 발현되는 리간드와의 상호작용(트랜스-상호작용이라고 칭함)에 의해 활성화된다. 이들 트랜스-상호작용은 노치 수용체의 절단을 매개하는 프로테아제의 서열을 유도한다. 그 결과, 노치 수용체 세포내 도메인은 막으로부터 핵까지 전좌(translocate)가 자유롭고, 여기서, 이는 전사 인자의 CSL 패밀리(사람에서의 RBPJ)와 협력하여 이들을 전사 억제인자로부터 노치 반응성 유전자의 활성인자로 전환시킨다. 그러나, 사람 노치 리간드들 중에서 DLL3은 트랜스-상호작용을 통해 노치 수용체를 활성화시킬 수 없는 것으로 보이는 점에서 상이하다(Ladi et al., 2005, PMID: 16144902). 노치 신호전달은 특정화(specification), 패턴화 및 형태발생 동안의 각종 세포 유형에 중요하다. 흔히, 이는, 노치 리간드(들)를 발현하는 세포가 디폴트 세포 운명(default cell fate)을 채택하지만 노치 신호전달의 자극을 통해 인접한 세포에서의 이러한 운명을 억제하는 측면 억제(lateral inhibition)의 메커니즘을 통해 발생한다. 노치 신호전달에 의해 매개되는 이러한 이원 세포 운명 선택은 다수의 조직에서 역할을 하는 것으로 발견되고, 노치 신호전달이 증식 또는 자기-재생을 유발하거나 억제하는 것을 가능하게 하는 발달 및 신호전달 단서(cue)의 보다 넓은 맥락에서 발생한다.

[0039] 각종 델타-유사 리간드들 중에서, DLL3은 퇴행 DSL 도메인을 포함하고 DOS 모티프를 포함하지 않고 라이신 잔기가 결여되어 있는 세포내 도메인을 포함하므로 패밀리 내의 다른 것들과 가장 다르다. 퇴행 DSL, 및 DOS 모티프의 결여는 (세포들 사이에서) 트랜스로 노치 신호전달을 유발하는 것에 대한 DLL3의 무능과 일치하고, 이는 DLL1 또는 DLL4와 달리 DLL3은 노치 신호전달의 억제체로서만 작용함을 시사한다(Ladi et al., 2005, PMID: 16144902). 연구는 DLL3이 시스-골지(cis-Golgi)에 주로 존재할 수 있음을 밝혔다. 몇몇의 DLL3 단백질은 시험관내 과발현 시스템의 세포 표면에서 발현되는 것으로 밝혀졌다(Ladi et al., 2005, PMID: 16144902). 그러나, 이는 정상 생물학적 맥락의 경우일 수 있음이 명확하지 않고, DLL3 mRNA 전사물이 상승되는 종양에서도 명확하지 않으며; 다소 놀랍게도, 종양에서의 DLL3 단백질 발현 수준에 기초하여 DLL3 단백질의 유의한 양이 실제

로 각종 종양의 세포 표면으로 새어나오는 것으로 나타남이 밝혀졌다(U.S.P.N. PCT/US2013/27391).

II. 흑색종

본원에 개시되어 있는 조성물 및 방법은 흑색종을 진단하거나, 모니터링하거나, 치료하거나, 예방하는데 사용할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "흑색종"은 원발성 흑색종, 악성 흑색종, 피부 흑색종, 피부외 흑색종, 표재 확산 흑색종, 폴립성 흑색종, 흑색암종, 흑색상피종, 흑색육종, 제자리 흑색종(melanoma in situ), 결절성 악성 흑색종, 악성 흑색점 흑색종, 흑색점 흑색종, 흑색점 악성 흑색종, 점막성 흑색점 흑색종, 점막성 흑색종, 말단 흑색점 흑색종, 연조직 흑색종, 안구 흑색종, 침습성 흑색종, 가족성 비정형 사마귀 및 흑색종(FAM-M) 증후군, 결합조직형성 악성 흑색종 또는 포도막 흑색종을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 모든 유형의 흑색종을 포함한다.

전이성 흑색종은 멜라닌 세포, 멜라닌 세포성 모반 또는 이형 모반으로부터 유도될 수 있고, 종양 진행의 다양한 페이스들(예를 들면, 방사상 성장 페이스 또는 수직적 성장 페이스)을 통해 발달할 수 있다. 흑색종은 염색체 이상, 퇴행성 성장 및/또는 발달 장애, 분열촉진제, 자외선 방사, 바이러스 감염, 발암제, 각종 유전적 돌연변이 또는 유전자의 이상 발현에 의해 야기될 수 있다.

1. 흑색종의 병기

병기 0 흑색종은 제자리(in situ)("in place"에 대한 라틴어) 흑색종으로서 공지되어 있는 매우 초기의 질환이다. 제자리 흑색종을 갖는 환자들은 TisNOM(제자리 흑색종)으로서 분류된다. 종양은 주위 조직, 림프절, 또는 원위부에 침습하지 않고 표피에 제한된다. 제자리 흑색종은 질환 재발 또는 림프절 또는 원위부에의 확산에 대한 위험이 매우 낮은 것으로 간주된다.

병기 I 흑색종은 종양 두께, 존재 및 유사분열의 수, 및 궤양 상태에 의해 특성확인된다. 소속 림프절 또는 원위부 전이의 증거는 없다. 병기 I 흑색종은 재발 및 전이에 대한 위험이 낮은 것으로 간주된다. 병기 I 흑색종의 2개의 아부류들: (i) 병기 IA(T1aNOMO)(여기서, 종양은 1mm 미만이거나 1mm와 같고, 궤양은 없고, 유사분열이 없다); 및 (ii) 병기 IB(T1bNOMO 또는 T2aNOMO)(여기서, 종양은 1mm 미만이거나 1mm와 같고, 궤양 또는 유사분열을 갖는다)가 존재한다.

병기 II 흑색종은 또한 종양 두께 및 궤양 상태에 의해 특성확인되는 국부적 종양이다. 일반적으로 소속 림프절 또는 원위부 전이의 증거는 없다. 치료로, 병기 II 흑색종은 국부 재발 및 원위부 전이에 대한 위험이 중간 정도인 것으로 간주된다. 병기 II 흑색종의 3개의 아부류들: (a) 병기 IIA(T2bNOMO 또는 T3aNOMO)(이는 (i) 종양이 1.01 내지 2.0mm 두께이고 궤양이 있는 2b; (ii) 종양이 2.01 내지 4.0mm 두께이고 궤양이 없는 T3a; (iii) 종양이 림프절 근처에 확산되지 않은 N0; 및 (iv) 종양이 원발성 종양으로부터 원위부에 확산되지 않은 M0을 포함한다); (b) 병기 IIB(T3bNOMO 또는 T4aNOMO 병기 IIB, T3bNOMO 또는 T4aNOMO)(이는 종양이 2.01 내지 4.0mm 두께이고 궤양이 있는 T3b; (ii) 종양이 4.0mm 초과 두께이고 궤양이 없는 T4a; (iii) 종양이 림프절 근처에 확산되지 않은 N0; 및 종양이 원발성 종양으로부터 원위부에 확산되지 않은 M0를 포함한다); 및 (c) 병기 IIC(T4bNOMO)(이는 (i) 종양이 4.0mm 초과 두께이고 궤양이 있는 T4b; (ii) 종양이 림프절 근처에 확산되지 않은 N0; 및 (iii) 종양이 원발성 종양으로부터 원위부에 확산되지 않은 M0를 포함한다)가 존재한다.

병기 III 흑색종은 소속 림프절에 확산되었거나 수송중 전이(in transit metastasis) 또는 부수체(satellite)로 발달된 종양이다. 보통 원위부 전이의 증거는 존재하지 않는다. 치료로, 병기 III 질환은 국부 재발 또는 원위부 전이에 대한 위험이 중간 정도 내지 높은 것으로 간주된다. 병기 III 흑색종은 일반적으로 종양이 확산된 림프절의 수, 림프절에의 종양 확산이 미시적이거나 거시적인지의 여부, 수송중 또는 부수체 종양의 존재, 및 림프절 확산의 근원인 원발성 종양이 궤양의 증거를 나타내는지의 여부에 의해 정의된다. 원발성 흑색종의 부분을 덮는 표피는 보통 온전하지 않다. 궤양은 육안으로 볼 수 있는 것에 의해서가 아니라 병리학자에 의한 조직의 현미경 평가에 의해 측정된다. 미세전이(Micrometastases)는 육안으로 보이지 않는 미소한 종양이다. 이들은 감시 림프절 생검(sentinel lymph node biopsy) 또는 선택 림프절 절개(elective lymph node dissection) 후 현미경적 평가에 의해 검출될 수 있다. 거대전이(Macrometastases)는 보통 신체 검사 동안 느껴질 수 있거나 외과의 또는 병리학자에 의한 검사시 육안으로 볼 수 있다. 존재는 보통 림프절 절개에 의해 또는 종양이 림프절 캡슐(capsule)을 넘어 확대되는 것으로 나타나는 경우에 확인된다.

병기 III 흑색종의 아부류들로는 (a) 병기 IIIA(T1-T4a N1aM0 또는 T1-T4aN2aM0)(이는 (i) 종양이 궤양을 나타내지 않고 크기가 1.0mm 미만 내지 4.0mm 초과 두께 범위인 T1-T4a; (ii) 1개의 근처 림프절에서 미세전이가 진단된 N1a; (iii) 2 내지 3개의 근처 림프절에서 미세전이가 진단된 N2a; 및 (iv) 종양이 원발성 종양으로부터

원위부에 확산되지 않은 M0을 포함한다); (b) 병기 IIIB(T1-T4bN1aM0, T1-T4bN2aM0, T1-T4aN1bM0, T1-T4aN2bM0 또는 T1-T4a/bN2cM0)(이는 (i) 종양이 궤양을 나타내지 않고 크기가 1.0mm 미만 내지 4.0mm 초과 두께 범위인 T1-T4a; (ii) 종양이 궤양을 나타내고 크기가 1.0mm 미만 내지 4.0mm 초과 두께 범위인 T1-4-b; (iii) 1개의 근처 림프절에서 거대전이가 진단된 N1b; (iv) 2 내지 3개의 근처 림프절에서 거대전이가 진단된 N2b; (v) 수송 중 전이 또는 부수체 전이가 존재하는 N2c; 및 (vi) 종양이 원발성 종양으로부터 원위부에 확산되지 않은 M0을 포함한다); 및 (c) 병기 IIIC(T1-4-bN1bN0, T1-4-bN2bM0, T1-4-aN3M0 또는 T1-4-bN3M0)(이는 (i) 종양이 궤양을 나타내지 않고 크기가 1.0mm 미만 내지 4.0mm 초과 두께 범위인 T1-T4a; (ii) 종양이 궤양을 나타내고 크기가 1.0mm 미만 내지 4.0mm 초과 두께인 T1-4-b; (iii) 1개의 근처 림프절에서 거대전이가 진단된 N1b; (iv) 2 내지 3개의 근처 림프절에서 거대전이가 진단된 N2b; (v) 4개 또는 그 이상의 림프절에서의 전이, 형클어진(matted) 림프절의 존재 또는 수송중/부수체 전이와 전이 림프절의 조합이 있는 N3; 및 (vi) 종양이 원발성 종양으로부터 원위부에 확산되지 않은 M0을 포함한다)가 포함된다.

[0049] 병기 IV 흑색종은 보통 소속 림프절을 넘어 신체의 원위부로의 전이와 관련되어 있다. 흔한 전이의 부위는 필수적 장기(폐, 복부 장기, 뇌 및 골) 및 연조직(피부, 피하 조직 및 원위부 림프절)에 대한 것이다. 병기 IV 흑색종은 원위부 전이의 위치; 종양의 수 및 크기; 및 혈청 락테이트 탈하이드로게나제(LDH) 수준에 의해 특성 확인될 수 있다. LDH는 혈액 및 다수의 신체 조직에서 발견되는 효소이다. 상승된 LDH 수준은 통상적으로 종양이 내부 장기에 확산되었음을 나타낸다.

[0050] 병기 IV 흑색종은 일반적으로 T 또는 N 분류를 포함하지 않고, (a) 종양이 원위부 피부, 피하층에 또는 원위부 림프절에 전이되었고 혈청 LDH가 정상인 M1a; (b) 종양이 폐에 전이되었고 혈청 LDH가 정상인 M1b; 및 (c) 종양이 폐 이외의 필수적 장기에 전이되었고 혈청 LDH가 정상인 M1c를 포함하며, 상승된 LDH를 갖는 임의의 원위부 전이가 존재한다.

[0051] 본 발명의 항-DLL3 항체 및 ADC는 제한 병기(limited stage) 흑색종 또는 확장 병기(extensive stage) 흑색종을 나타내는 환자를 진단하거나 치료하는데 사용할 수 있다. 본 발명의 몇몇의 실시형태에서, 흑색종은 본원에 정의된 바와 같은 병기 I, 병기 II, 병기 III, 병기 IV 또는 병기 V 흑색종일 수 있다.

[0052] 2. 흑색종의 돌연변이 상태

[0053] 정상 멜라닌 세포의 흑색종 세포로의 형질전환은 전형적으로 세포 증식 및 아포토시스 및 종양 억제제 경로의 불활성화를 유도하는 성장 자극 경로의 활성화에 의해 달성된다. 세포 형질전환 및 종양 진행에 연루된 표적 유전자들은 2개의 카테고리: 종양 유전자 및 종양 억제제 유전자(성장 억제제 유전자로서도 공지됨)로 나뉜다. 점 돌연변이(예를 들면, RAF 및 RAS), 증폭, 전좌(예를 들면, MYC) 또는 심지어 비-진핵생물 서열의 삽입에 의한 종양 유전자의 활성화는, 상기 유전자를 제한하는 정상 제어 메커니즘이 약화된 종양 유전자 및 세포 증식 결과를 수득한다. 종양 억제제 유전자의 불활성화는 주로 대립형질(allelic) 결실, 이어서, 대측성(contralateral) 대립형질의 점 돌연변이를 통해 발생한다. 종양 유전자 및 종양 억제제 유전자의 변경은 흑색종에 우세하고, 이들 변경을 표적으로 하는 각종 치료요법이 개발되고 있다.

[0054] 본 발명자들은 DLL3을 발현하는 흑색종이 흑색종에서 종양 유전자 및 종양 억제제의 가장 흔히 언급되는 돌연변이와 매우 독립적으로 DLL3을 발현한다는 것을 발견하였다. 따라서, 본 발명의 항-DLL3 ADC들은 야생형 또는 돌연변이된 종양 유전자를 발현하는 흑색종을 치료하는데 사용될 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 본 발명의 항-DLL3 ADC들은 야생형 종양 유전자를 발현하는 흑색종을 치료하는데 사용될 수 있고, 한편, 다른 실시형태에서, 본 발명의 항-DLL3 ADC들은 돌연변이된 종양 유전자를 발현하는 흑색종을 치료하는데 사용된다. 흑색종에서 야생형으로서 또는 돌연변이된 형태로 발현되고 본 발명의 항-DLL3 ADC들로 치료될 수 있는 종양 유전자의 예로는 RAF 패밀리(ARAF, BRAF, CRAF), BRAF(예를 들면, 하기 돌연변이들: V600E, R461I, I462S, G463E, G463V, G465A, G465E, G465V, G468A, G468E, N580S, E585K, D593V, F594L, G595R, L596V, T598I, V599D, V599E, V599K, V599R, V600K, A727V를 갖는 BRAF), RAS 패밀리(HRAS, KRAS, NRAS)(예를 들면, 하기 돌연변이들: G12C, G12R, G12S, G12A, G12D, G12V, G13R, G13C, G13A, G13D, G13V, Q61E, Q61L, Q61P, Q61R, Q61H, Q61K를 갖는 NRAS), MITF(예를 들면, E318K 돌연변이 및 과발현을 유도하는 각종 메커니즘을 갖는 MITF), MC1R(예를 들면, 하기 돌연변이들: V60L, R151C, R160W, D294H를 갖는 MC1R), c-Kit(예를 들면, 점 돌연변이 활성화 또는 증가된 카피 수), GRIN2A(예를 들면, 리간드 결합을 변경시키는 몇몇을 포함하는 각종 점 돌연변이), ERBB4(예를 들면, 세포의 도메인에 우세한 기능 돌연변이의 획득), EGFR(예를 들면, 점 돌연변이 및 초점 증폭(focal amplification)), AKT3(예를 들면, 카피 수 획득 및 점 돌연변이), TGFβ2, WNT5A, RAC1(예를 들면, P29S 변이체), PREX1 및 PREX2(예를 들면, 돌연변이, 증폭, 재배열), BRCA2, BCL2, GNAQ(예를 들면, Q209L), GNA11(예를

들면, R183), CDK4(예를 들면, R24C 및 다른 돌연변이 및 증폭), 및/또는 MMP8(예를 들면, S50F, P78S, K87N, G104R, E138Q)이 있다. 하나 또는 둘 다의 대립형질이 결실되거나, 후생적 메커니즘을 통해 침묵되거나, 돌연변이된 흑색종에서의 돌연변이된 종양 억제제 유전자의 예로는 CDKN2A/p16(생식선 및 체세포 돌연변이), PTEN, TP53, BCLAF1 및 RB1이 포함된다.

[0055] 한 실시형태에서, 본 발명의 항-DLL3 ADC는 야생형 BRAF를 발현하는 흑색종을 치료하는데 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 항-DLL3 ADC는 예를 들면, V600E 돌연변이 또는 V600R 돌연변이를 포함하는 돌연변이된 BRAF를 발현하는 흑색종을 치료하는데 사용될 수 있다. 추가의 실시형태에서, 본 발명의 항-DLL3 ADC는 야생형 NRAS를 발현하는 흑색종을 치료하는데 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 항-DLL3 ADC는 예를 들면, Q61K 또는 Q61R 돌연변이를 갖는 돌연변이된 NRAS를 발현하는 흑색종을 치료하는데 사용될 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 본 발명의 항-DLL3 ADC는 돌연변이된 BAP1, EIF1AX 또는 SF3B1 유전자를 발현하는 포도막 흑색종을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0056] 원발성 MEL 종양에서의 각종 관련 유전자 또는 MEL 환자 유도된 이중이식편(PDX) 세포주의 돌연변이 상태는 게놈성 DNA(gDNA)의 표적으로 하는 재-서열분석을 수행함으로써 측정될 수 있다. 예시의 실시형태에서, 각각의 MEL PDX 세포주 유래의 gDNA를 이용하여 gDNA의 표적으로 하는 재-서열분석을 수행하여, Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 및 250bp 이하의 3000개 초과인 앰플리콘(amplicon)을 포함하고 다중 유전자의 암호화 및 비-암호화 영역을 커버링하는 AmpliSeq 프라이머의 커스텀 패널(Life Technologies)로 라이브러리를 생성할 수 있다. 각각의 샘플은 Ion Xpress Barcode Adapter(Life Technologies)에 라이게이션되어 각각의 서열분석 실행을 위한 다중 샘플들의 풀링(pooling)이 가능해질 수 있다. 이어서, 서열분석은 Ion Torrent PGM 기기(Life Technologies)에서 수행할 수 있고, 데이터 분석은 gDNA, mRNA, 전사물 및 단백질 수준에서의 변화를 유도하는 흑색종-관련 유전자의 서열의 변이를 동정하기 위해 수행할 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 흑색종-관련 유전자의 돌연변이 상태는, 각종 유전적 돌연변이와 DLL3의 발현 사이에 상관관계가 존재하는지의 여부를 측정하기 위해 대응 바이오마커(하기에 보다 상세하게 기술됨)로서 사용할 수 있고, 이는 본 발명의 항-DLL3 항체 또는 ADC를 이용한 종양(예를 들면, MEL) 치료의 유효성 정보를 제공할 수 있다.

[0057] 한 실시형태에서, 흑색종 종양 유전자의 돌연변이 상태는, 유전적 돌연변이와 본 발명의 항-DLL3 항체 또는 ADC를 이용한 치료에 대한 반응 사이에 상관관계가 존재하는지의 여부를 측정하기 위해 사용할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 흑색종 종양 유전자의 돌연변이 상태는 유효한 병용 치료요법(하기에 보다 상세하게 기술됨)을 결정하기 위해 사용할 수 있다.

[0058] 3. 흑색종 치료

[0059] 본원의 방법 및 조성물, 예를 들면, 본 발명의 항-DLL3 항체 및 ADC는 대상체 또는 환자에서의 흑색종을 진단하거나, 치료하거나, 예방하거나, 스테이징(staging)하는데 유용할 수 있다. "대상체" 또는 "환자"는 사람일 수 있거나 마우스, 래트 또는 사이노몰거스 원숭이를 포함하는 포유동물 종일 수 있다. "치료하는" 또는 "치료" 또는 "치료하기 위한"과 같은 용어는 진단된 병리학적 상태 또는 장애의 증상을 치유하고/하거나 서행시키고/시키거나 경감시키고/시키거나 진단된 병리학적 상태 또는 장애의 진행을 정지시키는 치료학적 효과, 및 표적으로 하는 병리학적 상태 또는 장애의 발병을 예방하고/하거나 서행시키는 예방학적 수단 둘 다를 말한다. 치료될 수 있는 환자로는 흑색종을 앓고 있는 환자; 흑색종에 걸리기 쉬운 환자; 및 흑색종이 예방되어야 하는 환자가 포함된다.

[0060] 감시 림프절 생검은 1.0mm 초과인 병기 I 종양에 대해 그리고 궤양을 나타내는 임의의 두께의 종양에 대해 전형적으로 추천되는 치료이다. 당해 목적은 임의의 암 세포가 원발성 종양으로부터 배류(drainage)를 수용하는 제 1 림프절인 감시 림프절에 확산되었는지의 여부를 측정하기 위한 것이다. 상기 생검의 결과는 치료 과정을 인도하는 것을 도울 수 있다. 감시 림프절 생검은 보통 종양 및 주위 피부를 제거하는 수술 전에 수행하는 경우에 가장 정확하다. 병기 IA는 대략 97%의 5-년 생존율 및 대략 97%의 10년 생존율을 갖고, 반면, 병기 IIA는 대략 92%의 5-년 생존율 및 대략 86%의 10년 생존율을 갖는다.

[0061] 병기 I 또는 II 흑색종을 갖는 환자는 종양의 오리진(origin) 또는 예후를 측정하는데 사용될 수 있는 분자 마커를 이용한 면역조직화학(IHC) 염색으로 추가로 스테이징될 수 있고, 예를 들면, S100, HMB-45, Ki-67 (MIB1), MITF, MART-1/Melan-A, MUC18, PCNA, INK4A와 같은 항체 또는 몇몇의 항체들의 카테일을 염색에 사용할 수 있다(Ivan and Prieto, 2010, PMID: 20624128; Linos et al., 2011, PMID: 21657842; Rothberg et al. 2009, PMID: 19318635). 몇몇의 실시형태에서, 다른 조직병리학적 검사(예를 들면, 헤마톡실린 및 에오신 염색)는 흑색종의 추가의 스테이징을 위해 사용할 수 있다. 본 발명의 한 실시형태에서, 본 발명의 항-DLL3 항체(예를 들

면, SC16.65; 서열번호 173 및 서열번호 175)는 병기 II 또는 병기 III 흑색종 환자들의 예후를 측정하기 위해 면역조직화학 염색에 사용할 수 있다.

[0062] 수술은 병기 I 흑색종에 대한 흔한 치료법이다. 수술의 목적은 생검 후 남아있는 임의의 암을 제거하는 것이다. 절차는 광범위한 국부 절제로서 나타내어진다. 수술의는 생검 부위를 포함한 종양뿐만 아니라 주위 부분의 정상으로 보이는 피부와 아래의 피하 조직인 수술 변연(surgical margin)도 제거한다. 채취한 변연의 폭은 원발성 종양의 두께에 의존한다. 수술의 최근 발전은 수술의가 이전보다 더 좁은 변연을 취하도록 하여 더 많은 양의 정상 피부가 보존된다.

[0063] 병기 I에 대해 기술된 생검 및 수술 이외에도, 병기 II 치료는 수술 후, 초기 암 치료에 추가하여 제공되는 치료인 보조 치료요법을 포함할 수 있다. 전신적 치료요법은 혈류를 통해 이동하여 신체 전체에 걸친 암 세포에 도달하여 영향을 미치는 물질을 사용한다. 치료는 바이러스 감염 및 질환에 반응하여 대부분의 신체 조직의 정상 세포에 의해 생성되는 천연 단백질인 인터페론을 포함한다. 인터페론 치료요법은 신체의 면역 시스템이 질환에 보다 효과적으로 대항하는 것을 돕는 것으로 밝혀졌다. 연구는 제조된 형태의 인터페론인 저용량 인터페론 알파-2a가 병기 II 흑색종 및 보다 높은 위험의 병기 IIB 질환을 지닌 환자에서의 재발을 지속적으로 지연시키지만, 전체 생존을 연장시키는 것은 아님을 나타낸다. 고용량 인터페론 알파-2b는 고위험 병기 IIB 및 병기 III 흑색종을 지닌 환자에서의 무질환(disease-free) 및 전체 생존을 유의하게 연장시키는 것으로 밝혀졌다. 인터페론과 같은 백신은 흑색종의 복귀에 대항하는 면역 시스템을 부스팅하는(boost) 것을 도울 수 있다. 백신 치료요법은 인터페론과 같은 면역 치료요법의 부작용 견딜 수 없는 환자를 위한 치료요법으로서 조사되어 왔다. 병기 IIA는 대략 81%의 5년 생존율 및 대략 67%의 10년 생존율을 갖고; 병기 IIB는 대략 70%의 5년 생존율 및 대략 57%의 10년 생존율을 갖고; 병기 IIC는 대략 53%의 5년 생존율 및 대략 40%의 10년 생존율을 갖는다.

[0064] DLL3은 흑색종 환자에서의 좋지 못한 결과의 예후 마커임이 결정되었다. 놀랍게도, 심지어 병기 II 흑색종으로 진단된 환자에서도, 이에 대한 절제술 및 보조 치료요법은 일반적으로 양호한 결과를 제공하고, DLL3 발현은 좋지 못한 예후의 지표이다(실시예 4; 도 4b 및 도 4c 참조). 따라서, 한 실시형태에서, 본 발명은, 대상체에서의 병기 II 흑색종을 진단하는 단계, 환자로부터 수득된 생물학적 샘플 중의 DLL3의 발현을 측정하는 단계, 및 이러한 샘플이 역시 지수 값을 초과하는 DLL3 발현을 갖는 경우 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 집합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 병기 II 흑색종을 갖는 대상체의 치료 방법을 개시한다.

[0065] 병기 III 흑색종 치료는 양성 림프절이 발견된 영역으로부터 소속 림프절을 제거하기위한 수술인 치료학적 림프절 절개(TLND: therapeutic lymph node dissection) 이외에도 상기 기술된 바와 같은 보통 수술 및 보조 치료요법을 포함한다. 이러한 수술은 거대전을 갖는 환자에게 매우 추천된다. 수술의 목적은 림프계에 걸친 질환의 추가의 확산을 예방하는 것이다. TLND는 또한 흔히 치료되지 않은 림프절 질환에 의해 야기되는 통증을 제어하는데 중요한 역할을 한다. 림프 맵핑 및 감시 림프절 생검은 일반적으로 임상학적으로 진단된 병기 III 질환을 갖는 환자에 대해 추천되지 않는다. 그러나, 이들 절차는 병기 III 질환의 소정의 서브그룹을 지닌 환자에 대해 추천될 수 있다. 보조 방사선 치료요법은 무작위 제어된 연구에서 이로운 것으로 증명되지 않았지만, 종양이 림프절 외의 주위 조직d으로 성장된 경우(캡슐외 성장)에 때때로 추천된다. 목적은 질환의 추가의 확산을 제어하는 것이다. 병기 IIIA는 대략 78%의 5년 생존율 및 대략 68%의 10년 생존율을 갖고; 병기 IIIB는 대략 59%의 5년 생존율 및 대략 43%의 10년 생존율을 갖고; 병기 IIIC는 대략 40%의 5년 생존율 및 대략 24%의 10년 생존율을 갖는다.

[0066] 병기 IV 흑색종에서 생존을 연장시키거나 질환을 치유하는 것으로 명확하게 밝혀진 치료법은 현재까지 존재하지 않는다. 대신에 치료법은 질환에 의해 야기된 불편한 증상을 완화시키는데 주력한다. 치료법으로는 그 수가 적고 증상을 야기하고 있는 경우, 신체의 다른 부위에 전이된 양성 종양 및 림프절을 제거하는 수술; 확립된 실험적 전신적 치료요법; 및 방사선 치료요법이 포함된다. 방사선 치료요법은 일반적으로 수술이 불가능하거나 복잡할 수 있는 진행된 사례(advanced case)에, 그리고 뇌 또는 골에의 전이성 질환의 증상을 완화시키기 위해 지정된다. 병기 IV는 대략 15%의 5년 생존율 및 대략 24%의 10년 생존율을 갖는다.

[0067] 추가의 실시형태에서, 본 발명의 항-DLL3 ADC는 난치성 흑색종을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 "난치성 흑색종"은 치료 또는 치유에 내성인 흑색종, 또는 초기 전신적 치료요법(화학 치료요법 및/또는 생물학적 치료요법)에 반응하는데 실패하였고 치료에 대한 초기 반응 후 진행되었거나 재발한 흑색종 또는 초기 수술 또는 수술 및 보조 치료요법 후 국부적으로(피부 및/또는 소속 림프절) 재발한 흑색종을 의미한다. 본 발명의 항-DLL3 ADC는 난치성 흑색종(예를 들면, 다카르바진-난치성 흑색종 또는 베무라페닙-난치성 흑색종)을 치료하는데 사용될 수 있다.

- [0068] 다른 실시형태에서, 개시되어 있는 항-DLL3 ADC는 초기 치료 후 종양 재발의 기회를 감소시키거나 제거하기 위한 유지 치료요법에 사용될 수 있다. 바람직하게, 장애는 개시되어 있는 항-DLL3 ADC에 의해 또는 다른 치료학적 제제에 의해 치료될 것이고, 초기 종양 질량은 제거되거나 감소되어 환자는 무증상이 되거나 완화된다. 이러한 시점에, 표준 진단학적 절차를 이용한 질환의 지표가 거의 없거나 전혀 없는 경우라도 대상체에게 개시되어 있는 항-DLL3 ADC의 약제학적 유효량을 1회 이상 투여할 수 있다.
- [0069] 병기 I 및 II 흑색종을 위한 표준 치료는 광범위한 절제(흑색종뿐만 아니라 그 주변의 정상 피부의 변연도 제거하는 수술)이다. 병기 I 및 II 흑색종은 비-전이성이고, 따라서 종양 조직의 국부 제거는 종양을 제거하는데 충분할 수 있다. 그러나, 본 발명의 한 실시형태에서는 높은 수준의 DLL3을 발현하는 흑색종이 좋지 못한 예후의 지표임이 발견되었다(도면). 본 발명의 몇몇의 실시형태에서, 병기 I 또는 II 흑색종의 경우, 소정 실시형태에서, 측정가능한 치료학적 효과가 나타나는 경우 환자는 본 발명의 방법에 따라 흑색종에 대해 성공적으로 치료된다. 항-DLL3 항체 또는 ADC의 치료학적 유효량은 측정가능한 치료학적 효과를 초래하기에 충분할 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "측정가능한 치료학적 효과"로는 암 또는 종양 세포의 수의 감소, 또는 암 또는 종양 세포의 완전한 부재; 종양 크기의 감소; 예를 들면, 연조직 및 골에의 종양의 확산을 포함하는, 말초 기관으로의 암 또는 종양 세포 침윤의 억제, 또는 이의 부재; 종양 전이의 억제 또는 이의 부재; 종양 성장의 억제 또는 이의 부재; 암 세포 세포용해; 암 세포 항원의 감소; 흑색종과 관련된 하나 이상의 증상의 완화; 감소된 이환률 및 사망률; 삶의 질의 향상; 무-진행 생존; 순환성 종양 세포의 수 또는 출현빈도의 감소; 종양원성의 감소; 종양원성 출현빈도, 또는 종양의 종양원성 능력; 종양의 종양원성 세포의 수 또는 출현빈도의 감소; 비-종양원성 상태로의 종양원성 세포의 분화; 또는 효과들의 몇몇의 조합이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0070] 본원에서 사용되는 어구 "실질적으로 비-반응성"은 치료학적 모이어티의 투여 후 측정가능한 치료학적 효과를 나타내지 않는 종양 또는 암(예를 들면, 흑색종)을 말한다. 상기 어구는 또한 치료학적 제제의 투여 후에 안정한 질환 또는 진행성 질환을 나타내는 환자를 말한다. 상기 어구는 치료학적 제제로의 치료에 대해 내성인 종양 또는 암을 나타내는 경우에 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 어구 "적어도 하나의 BRAF 억제제에 대해 실질적으로 비-반응성"은 BRAF 억제제의 투여 후에 안정한 성장 또는 증가된 성장을 나타내는 종양 또는 암(예를 들면, 흑색종)을 말한다. 몇몇의 실시형태에서, "BRAF 억제제"는 소분자 화합물 억제제이다. 몇몇의 실시형태에서, BRAF 억제제는 베무라페닙 또는 PLX4720이다. 몇몇의 실시형태에서, BRAF 억제제는 소라페닙이다. 몇몇의 실시형태에서, BRAF 억제제는 GDC-0879이다. 몇몇의 실시형태에서, BRAF 억제제는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되고, 환자는 BRAF 억제제에 대해 "실질적으로 비-반응성"이며, 이는 치료가 매우 적거나 측정불가능한 치료학적 효과를 초래할 것임을 의미한다.
- [0071] 4. 병용 치료요법
- [0072] 하기 논의를 위한 그리고 본원에 일반적으로 사용되는 바와 같은 용어들 항체 및 ADC는 하나의 언급은 일반적으로 다른 하나가 맥락적 제한에 의해 달리 배제되지 않는 한 동일한 방식으로 사용될 수 있음을 의미한다는 점에서 상호대체할 수 있다.
- [0073] 병용 치료요법은 흑색종을 예방하거나 치료하는데 그리고 흑색종의 전이 또는 재발을 예방하는데 유용할 수 있다. 본원에서 사용되는 "병용 치료요법"은 적어도 하나의 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 적어도 하나의 치료학적 모이어티(예를 들면, 항암제) 및/또는 수술 절차(예를 들면, 종양의 절제)의 병용을 포함하는 치료를 의미하고, 여기서, 상기 병용은 바람직하게는 (i) 단독으로 사용된 항-DLL3 항체 또는 ADC, 또는 (ii) 단독으로 사용된 치료학적 모이어티, 또는 (iii) 항-DLL3 항체 또는 ADC의 부가의 부재 하에 다른 치료학적 모이어티와 병용한 치료학적 모이어티의 사용에 비하여 흑색종의 치료에 있어서 치료학적 상승작용(synergy)을 갖거나 측정가능한 치료학적 효과를 향상시킨다. 본원에서 사용되는 용어 "치료학적 상승작용"은 항-DLL3 ADC 및 하나 이상의 치료학적 모이어티(들)의 병용의 부가적 효과보다 더 큰 치료학적 효과를 갖는 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 하나 이상의 치료학적 모이어티(들)의 병용을 의미한다.
- [0074] 개시되어 있는 병용의 원하는 결과는 대조군 또는 기저선 측정에 대한 비교에 의해 정량된다. 본원에서 사용되는 바와 같은 상대적 용어들, 예를 들면, "향상시킨다", "증가시킨다" 또는 "감소시킨다"는 본원에 기술된 치료의 개시 전에 동일한 개체에서의 측정값 또는 본원에 기술되어 있는 항-DLL3 항체 또는 ADC의 부재 하, 그러나 양호 치료의 표준(standard of care treatment)과 같은 다른 치료학적 모이어티(들)의 존재 하의 대조군 개체 (또는 다중 대조군 개체)에서의 측정값과 같은 대조군에 대해 상대적인 값을 나타낸다. 대표적인 대조군 개체는 (치료된 개체 및 대조군 개체에서의 질환의 병기들이 비교할만함을 확실히 하기 위해) 치료되는 개체와 동일

한 형태의 흑색종에 걸린, 치료되는 개체와 대략 동일한 연령인 개체이다.

- [0075] 치료요법에 대한 반응으로의 변화 또는 향상은 일반적으로 통계학적으로 유의하다. 본원에서 사용되는 용어 "유의성" 또는 "유의한"은 2개 이상의 실체(entity)들 사이의 비-무작위 회합이 존재할 가능성의 통계학적 분석에 관한 것이다. 관계가 "유의하거나" "유의성을 갖거나 갖지 않는지의 여부를 결정하기 위해, "p-값"을 계산할 수 있다. 사용자-정의된 컷-오프점(user-defined cut-off point) 미만인 P-값이 유의한 것으로 간주된다. 0.1 미만이거나 동일한, 0.05 미만, 0.01 미만, 0.005 미만, 또는 0.001 미만의 p-값은 유의한 것으로 간주될 수 있다.
- [0076] 상승작용적 치료학적 효과는 단일 치료학적 모이어티 또는 항-DLL3 ADC에 의해 유발된 치료학적 효과, 또는 주어진 조합의 항-DLL3 ADC 또는 단일 치료학적 모이어티(들)에 의해 유발된 치료학적 효과들의 총합보다 적어도 약 2배 더 크거나, 적어도 약 5배 더 크거나, 적어도 약 10배 더 크거나, 적어도 약 20배 더 크거나, 적어도 약 50배 더 크거나, 적어도 약 100배 더 큰 효과일 수 있다. 상승작용적 치료학적 효과는 또한 단일 치료학적 모이어티 또는 항-DLL3 ADC에 의해 유발된 치료학적 효과, 또는 주어진 조합의 항-DLL3 ADC 또는 단일 치료학적 모이어티(들)에 의해 유발된 치료학적 효과들의 총합과 비교하여 적어도 10%, 또는 적어도 20%, 또는 적어도 30%, 또는 적어도 40%, 또는 적어도 50%, 또는 적어도 60%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 100%, 또는 그 이상의 치료학적 효과의 증가로서 관찰될 수 있다. 상승작용적 효과는 또한 치료학적 제제들이 병용되는 경우에 치료학적 제제들의 감소된 투약을 가능하게 하는 효과이다.
- [0077] 병용 치료요법 실행시, 환자는 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 치료학적 모이어티(들)의 투여 전에 또는 항-DLL3 항체 또는 ADC의 투여 과정 동안에 수술(예를 들면, 종양 절제)을 경험할 수 있다.
- [0078] 또한, 항-DLL3 항체 또는 ADC는 대상체에게 동일하거나 상이한 투여 경로를 이용하여 단일 조성물로 또는 2개 이상의 별개의 조성물들로서 동시 투여할 수 있다. 대안으로, 항-DLL3 항체 또는 ADC로의 치료는 치료학적 모이어티 치료에 예를 들면, 수분 내지 수주 범위의 간격으로 선행하거나 후행할 수 있다. 한 실시형태에서, 치료학적 모이어티 및 항체 또는 ADC 둘 다는 서로 약 5분 내지 약 2주 내에 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 항체와 CLFYKR적 모이어티의 투여 사이는 수일(2, 3, 4, 5, 6 또는 7), 수주(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8) 또는 수개월(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)이 경과할 수 있다.
- [0079] 병용 치료요법은 병태가 치료되거나 일시적으로 완화되거나 치유될 때까지 매일 1회, 2회 또는 3회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 매주 1회, 2주마다 1회, 매달 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 6개월마다 1회와 같은 각종 스케줄로 투여될 수 있거나, 연속적으로 투여될 수 있다. 항체 및 치료학적 모이어티(들)는 격일 또는 격주로 투여될 수 있거나; 항-DLL3 항체 또는 ADC 치료의 순서로 제공될 수 있고, 이어서, 추가의 치료학적 모이어티와 하나 이상의 치료제가 투여될 수 있다. 한 실시형태에서, 항-DLL3 항체 또는 ADC는 하나 이상의 치료학적 모이어티(들)과 병용하여 짧은 치료 주기 동안 투여된다. 다른 실시형태에서, 병용 치료는 긴 치료 주기 동안 투여된다. 병용 치료요법은 수술 절차(예를 들면, 종양 절제) 전에 또는 후에 임의의 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [0080] 몇몇의 실시형태에서, 항-DLL3 항체 또는 ADC는 각종 일선의 흑색종 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 한 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 다카르바진 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)의 사용을 포함한다. 추가의 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 테모졸라미드 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)의 사용을 포함한다. 다른 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 백금계 치료학적 모이어티(예를 들면, 카르보플라틴 또는 시스플라틴) 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)의 사용을 포함한다. 몇몇의 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 빈카 알칼로이드 치료학적 모이어티(예를 들면, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈크리스틴 또는 빈데신) 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)의 사용을 포함한다. 한 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 인터류킨-2 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)의 사용을 포함한다. 다른 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 인터페론-알파 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)의 사용을 포함한다.
- [0081] 다른 실시형태에서, 항-DLL3 항체 또는 ADC는 보조 흑색종 치료제 및/또는 수술 절차(예를 들면, 종양 절제)와 병용하여 사용될 수 있다. 한 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 인터페론-알파 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)의 사용을 포함한다.
- [0082] 본 발명자들은 DLL3을 발현하는 흑색종이 흑색종에서 종양 유전자 및 종양 억제제의 가장 흔히 언급되는 돌연변

이와 매우 독립적으로 DLL3을 발현한다는 것을 발견하였다(실시에 19 참조). 따라서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 돌연변이된 종양 유전자(예를 들면, BRAF V600E; BRAF V600K) 또는 활성화된 종양 유전자 또는 단백질(예를 들면, MEK), 특히 신호 전달 경로의 유전자를 발현하는 흑색종의 치료에 효과적인 표적으로 하는 화학치료학적 모이어티를 포함할 수 있다. 한 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 BRAF 표적으로 하는 화학치료제(예를 들면, 베무라페닙 또는 다브라피닙) 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)의 사용을 포함한다. 다른 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 MEK 억제제(예를 들면, 트라메티닙) 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 KIT 억제제(예를 들면, 다사티닙, 이마티닙 또는 닐로티닙)를 포함할 수 있다.

[0083] T 림프구(예를 들면, 세포독성 림프구(CTL))는 악성 종양에 대한 숙주 방어에 있어 중요한 역할을 한다. CTL은 항원 제시 세포 상의 종양 관련 항원의 제시에 의해 활성화된다. 활성 특이적 면역 치료요법은 공지의 흑색종 관련 항원으로부터 유도된 펩타이드를 이용하여 환자를 백신접종함으로써 흑색종에 대한 T 림프구 반응을 증강 시키는데 사용될 수 있는 방법이다. 한 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 흑색종-관련 항원(예를 들면, 멜라닌 세포-계열 특이적 항원 티로시나제, gp100, Melan-A/MART-1 또는 gp75)에 대한 백신을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 병용 치료요법은 자가 CTL 또는 천연 사멸 세포의 시험관내 확대, 활성화 및 양자 재도입(adoptive reintroduction)과 함께 항-DLL3 항체 또는 ADC의 투여를 포함할 수 있다. CTL 활성화는 또한 항원 제시 세포에 의한 종양 항원 제시를 개선시키는 전략에 의해 촉진될 수 있다. 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF)는 수지상 세포의 재유입 및 수지상 세포 교차-프라이밍의 활성화를 촉진시킨다. 한 실시형태에서, 병용 치료요법은 항원 제시 세포의 단리, 자극성 사이토카인(예를 들면, GM-CSF)을 이용한 이러한 세포의 활성화, 종양-관련 항원으로서의 프라이밍, 및 이어서 항-DLL3 항체 또는 ADC 및 임의로 하나 이상의 상이한 치료학적 모이어티(들)의 사용을 병용한 환자에서의 항원 제시 세포의 양자 재도입을 포함할 수 있다.

[0084] 흑색종 치료하기 위한 다른 접근법은 (예를 들면, 이필리무맙이라고 칭하는 항-CTLA4 모노클로날 항체를 사용함으로써) 항종양 T 림프구 반응의 음성적 조절인자인 세포독성 T 림프구-관련 항원 4(CTLA4)를 표적으로 한다. 한 실시형태에서, 병용 치료요법은 이필리무맙 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)과 함께 항-DLL3 항체 또는 ADC의 사용을 포함한다. 다른 실시형태에서, 병용 치료요법은 이필리무맙 및 흑색종 펩타이드 백신과 함께 항-DLL3 항체 또는 ADC의 사용을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 병용 치료요법은 이필리무맙 및 GM-CSF와 함께 항-DLL3 항체 또는 ADC의 사용을 포함한다.

[0085] PD-1은 이의 리간드 PD-L1과 함께 항종양 T 림프구 반응의 다른 음성적 조절인자이다. 한 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-PD-L1 항체(예를 들면, 램프롤리주맙, 니볼루맙) 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)와 함께 항-DLL3 항체 또는 ADC를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 병용 치료요법은 항-PD-L1 항체(예를 들면, MPDL3280A, MEDI4736) 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)와 함께 항-DLL3 항체 또는 ADC를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 병용 치료요법은 다른 항-PD-1로의 치료 및/또는 표적으로 하는 BRAF 병용 치료요법(예를 들면, 이필리무맙 및 베무라페닙 또는 다브라피닙) 후 진행을 계속하는 환자에게 투여되는 항 PD-1 항체(예를 들면, 캄브롤리주맙)와 함께 항-DLL3 항체 또는 ADC를 포함할 수 있다.

[0086] 본 발명은 또한 흑색종 세포를 감염시키고 실질적으로 사멸시키도록 조작된 종양용해 바이러스(예를 들면, 텔리모젠 라헤르파렙벡(telimoregene laherparepvec))와 항-DLL3 항체 또는 ADC의 병용을 제공한다. 한 실시형태에서, 병용 치료요법은 텔리모젠 라헤르파렙벡 및 임의로 하나 이상의 다른 치료학적 모이어티(들)와 함께 항-DLL3 항체 또는 ADC를 포함할 수 있다.

[0087] 본 발명은 또한 방사선 치료요법과 항-DLL3 항체 또는 ADC의 병용을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "방사선 치료요법"은 감마-방사선, X-선, UV-조사, 마이크로파, 및 전자 방출(electronic emission) 등과 같은 종양 세포 내의 DNA 손상을 국부적으로 유도하기 위한 임의의 메커니즘을 의미한다. 종양 세포에의 방사선 동위원소의 지정된 전달을 이용한 병용 치료요법도 고려되고, 본원에 개시되어 있는 항-DLL3 항체와 병용하여 또는 이의 접합체로서 사용될 수 있다. 전형적으로, 방사선 치료요법은 약 1 내지 약 2주의 기간에 걸쳐 펄스에 투여된다. 임의로, 방사선 치료요법은 단일 용량으로서 또는 다중의 순차적 용량들로서 투여될 수 있다.

[0088] 다른 실시형태에서, 항-DLL3 항체 또는 ADC는 하기 기술된 화학치료학적 제제 중 하나 이상과 병용하여 사용될 수 있다.

[0089] 5. 항암제

- [0090] 본원에서 사용되는 용어 "항암제" 또는 "화학치료학적 제제"는 결국 "약제학적 활성 모이어티"로서 기술되는 제제의 서브세트인 "치료학적 모이어티"의 하나의 서브세트이다. 보다 구체적으로, "항암제"는 암과 같은 세포 증식성 장애를 치료하는데 사용될 수 있는 임의의 제제를 의미하고, 세포독성제, 세포분열억제제, 항-혈관신생제, 체적감축제(debulking agent), 표적으로 하는 항암제, 생물학적 반응 변형제, 치료학적 항체, 암 백신, 사이토카인, 호르몬 치료요법, 항-전이제 및 면역치료학적 제제가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0091] 항암제일 수도 있는 용어 "세포독성제"는 세포에 대해 독성이고 세포의 기능을 감소시키거나 억제하고/하거나 세포의 파괴를 야기하는 물질을 의미한다. 전형적으로, 당해 물질은 살아있는 유기체로부터 유도된 천연 발생 분자(또는 합성적으로 제조된 천연 생성물)이다. 세포독성제의 예로는 세균(예를 들면, 디프테리아 독소, 슈도모나스 내독소 및 외독소, 스타필로코커스 장내독소 A), 진균(예를 들면, α -사크린, 레스트릭토신), 식물(예를 들면, 아브린, 리신, 모데신, 비스쿠민, 미국자리공 항바이러스성 단백질, 사포린, 켈로닌, 모모리딘, 트리코산틴, 보리 독소, 유동(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 미국 자리공(*Phytolacca americana*) 단백질 (PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 여주(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 비누풀(*saponaria officinalis*) 억제제, 미데켈린, 레스트릭토신, 페노마이신, 네오마이신, 및 트리코테센), 또는 동물(예를 들면, 세포독성 RNase, 예를 들면, 세포외 췌장 RNase; DNase I, 이들의 단편 및/또는 변이체 포함)의 소분자 독소 또는 효소적 활성 독소가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0092] 항암제는 암성 세포 또는 암성이 되거나 종양원성 후손을 생성하는 경향이 있는 세포(예를 들면, 종양원성 세포)를 억제하거나 억제하도록 고안된 임의의 화학작용제(chemical agent)를 포함할 수 있다. 이러한 화학작용제는 보통 세포 성장 또는 분화에 필요한 세포내 프로세스에 지정되고, 따라서 일반적으로 신속하게 성장하고 분할하는 암성 세포에 대해 특히 효과적이다. 예를 들면, 빈크리스틴은 미세소관을 해중합시키고 (depolymerize), 따라서 세포가 유사분열에 진입하는 것을 억제한다. 이러한 제제는 흔히 투여되고, 보통 조합물로, 예를 들면, 제형 CHOP로 가장 효과적이다. 또한, 선택된 실시형태에서, 이러한 항암제는 개시되어 있는 항체에 접합될 수 있다.
- [0093] 본 발명의 항체와 병용하여 사용될 수 있는(또는 본 발명의 항체에 접합될 수 있는) 항암제의 예로는 알킬화제, 알킬 설포네이트, 아미타민, 아지리딘, 에틸렌이민, 및 메틸라멜라민, 아세토게닌, 캄프토테신, 브리오스타틴, 칼리스트아틴, CC-1065, 크립토파이신, 돌라스타틴, 듀오카르마이신, 엘레우테로빈, 판크라티스타틴, 사르코디티인, 스폰기스타틴, 질소 머스타드, 항생제, 엔다이인 항생제, 다이네미신, 비스포스포네이트, 에스페라미신, 색소 단백질 엔다이인 항생제 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN[®] 독소루비신, 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니펙스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질, 엽산 유사체, 퓨린 유사체, 안드로겐, 항-부신제, 엽산 보충제, 예를 들면, 프롤린산, 아세글라톤, 알도포스파미드 글리코사이드, 아미노레불린산, 에닐우라실, 암사크린, 베스트라부실, 비산트렌, 에다트렉세이트, 데포파민, 데메콜신, 디아지쿠온, 엘포르니틴, 엘리프티늄 아세테이트, 에포틸론, 에토글루시드, 갈륨 니트레이트, 하이드록시우레아, 렌티난, 로니다이인, 메이탄시노이드, 미토구아존, 미토크산트론, 모피단물, 니트라에린, 펜토스타틴, 페나메트, 피라루비신, 로소크산트론, 포도필린산, 2-에틸하이드라진, 프로카르바진, PSK[®] 폴리사카라이드 복합체(JHS Natural Products, Eugene, OR), 라족산; 리족신, 시조피란; 스피로게르마늄; 테루아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리메틸아민; 트리코테센(구체적으로 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 베무라페닙; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포프로만; 가시토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 클로란부실; GEMZAR[®] 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 유사체, 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미토크산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE[®] 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 이리노테칸(Camptosar, CPT-11), 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸로르니틴; 레티노이드; 카페시타빈; 콤브레타스타틴; 류코보린; 옥살리플라틴; 세포 증식을 감소시키는 PKC-알파, Raf, H-Ras, EGFR 및 VEGF-A의 억제제, 및 상기 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 산 또는 유도체가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0094] 또한, 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하도록 작용하는 항-호르몬제, 예를 들면, 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 항체, 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제(이는 부신에서의 에스트로겐

생산을 조절한다), 및 항-부신제; 및 트록사시타빈(1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 사이토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, 예를 들면, VEGF 발현 억제제 및 HER2 발현 억제제; 백신, PROLEUKIN[®] rIL-2; LURTOTECAN[®] 토포이소머라제 1 억제제; ABARELIX[®] rMRH; 비노렐빈 및 에스페라미신 및 상기 중 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 산 또는 유도체도 포함된다.

[0095] 다른 적합한 항암제는 시판의 또는 임상학적으로 이용가능한 화합물, 예를 들면, 에를로티닙(TARCEVA[®] Genentech/OSI Pharm.), 도세탁셀(TAXITERE[®], Sanofi-Aventis), 5-FU(플루오로우라실, 5-플루오로우라실, CAS No. 51-21-8), PD-0325901(CAS No. 391210-10-9, Pfizer), 시스플라틴(시스-디아민, 디클로로백금(II), CAS No. 15663-27-1), 카르보플라틴(CAS No. 41575-94-4), 파클리탁셀(TAXOL[®], Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), 트라스투주맙(HERCEPTIN[®], Genentech), 테모졸로마이드(4-메틸-5-옥소-2,3,4,6,8-펜타아자 비시클로[4.3.0]노나-2,7,9-트리엔-9-카르복사미드, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR[®], TEMODAL[®], Schering Plough), 타목시펜((Z)-2-[4-(1,2-디페닐부트-1-에닐)페녹시]-N,N-디메틸에탄아민, NOLVADEX[®], ISTUBAL[®], VALODEX[®]), 및 독소루비신(ADRIAMYCIN[®])을 포함한다. 추가의 시판 또는 임상학적으로 이용가능한 항암제는 보르테조밋(VELCADE[®], Millennium Pharm.), 수텐트(SUNITINIB[®], SU11248, Pfizer), 레트로졸(FEMARA[®], Novartis), 이마티닙 메실레이트(GLEEVEC[®], Novartis), XL-518(Mek 억제제, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886(Mek 억제제, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126(PI3K 억제제, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235(PI3K 억제제, Novartis), XL-147(PI3K 억제제, Exelixis), PTK787/ZK 222584(Novartis), 폴베스트란트(FASLODEX[®], AstraZeneca), 류코보린(폴린산), 라파마이신(시롤리무스, RAPAMUNE[®], Wyeth), 라파티닙(TYKERB[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파르닙(SARASAR[™], SCH 66336, Schering Plough), 소라페닙(NEXAVAR[®], BAY43-9006, Bayer Labs), 게피티닙(IRESSA[®], AstraZeneca), 이리노테칸(CAMPTOSAR[®], CPT-11, Pfizer), 티피파르닙(ZARNESTRA[™], Johnson & Johnson), ABRAXANE[™](크레모포어-불 포함), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), 반데타닙(rINN, ZD6474, ZACTIMA[®], AstraZeneca), 클로람부실, AG1478, AG1571(SU 5271; Sugen), 탐시롤리무스(TORISEL[®], Wyeth), 파조파닙(GlaxoSmithKline), 칸포스파미드(TELCYTA[®], Telik), 티오테파 및 사이클로포스파미드(CYTOXAN[®], NEOSAR[®]); 비노렐빈(NAVELBINE[®]); 카페시타빈(XELODA[®], Roche), 타목시펜(NOLVADEX[®] 포함; 타목시펜 시트레이트, FARESTON[®](토레미핀 시트레이트) MEGASE[®](메게스트롤 아세테이트), AROMASIN[®](엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR[®](보로졸), FEMARA[®] 및 ARIMIDEX[®](아나스트로졸; AstraZeneca)); 다브라피닙(TAFINLAR[®], GlaxoSmithKline); 다사티닙(SPRYCEL[®], Bristol-Myers Squibb); 트라메티닙(MEKINIST[®], GlaxoSmithKline); 닐로티닙(TASIGNA[®], Novartis)을 포함한다.

[0096] 용어 "약제학적으로 허용되는 염" 또는 "염"은 분자 또는 거대분자의 유기 또는 무기 염을 의미한다. 산 부가염은 아미노 그룹으로 이루어질 수 있다. 예시의 염으로는 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 및 파오에이트(즉, 1,1'-메틸렌 비스-(2-하이드록시 3-나프토에이트)) 염이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 약제학적으로 허용되는 염은 아세테이트 이온, 석시네이트 이온 또는 다른 카운터이온(counterion)과 같은 다른 분자의 포함을 수반할 수 있다. 카운터이온은 모 화합물에 대한 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용되는 염은 이의 구조에 하나 초과 하전된 원자를 가질 수 있다. 다중 하전된 원자가 약제학적 허용되는 염의 일부인 경우, 상기 염은 다중 카운터 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 카운터이온을 가질 수 있다.

[0097] "약제학적으로 허용되는 용매화물" 또는 "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자 및 분자 또는 거대분자의 회합을 말한다. 약제학적으로 허용되는 용매화물을 형성하는 용매의 예로는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산, 및 에탄올아민이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0098] 다른 실시형태에서, 본 발명의 항-DLL3 항체 또는 ADC는 임상 시험에 존재하거나 상업적으로 입수가 가능한 다수의 항체(또는 면역치료학적 제제)들 중 임의의 하나와 병용하여 사용할 수 있다. 개시되어 있는 항체는, 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 알렘투주맙, 알투모맙, 아마투시맙, 아나투모맙, 아르시투모맙, 바비투시맙, 벡투모맙, 베바시주맙, 비바투주맙, 블리나투모맙, 브렌투시맙, 칸투주맙, 카투막소맙, 세특시맙, 시타투주맙, 식

수투무맘, 클리바투주맘, 코나투무맘, 다라투무맘, 드로지투맘, 돌리고투맘, 두시기투맘, 데투모맘, 다세투주맘, 달로투주맘, 에크로멕시맘, 엘로투주맘, 엔시톡시맘, 에르투막소맘, 에타라시주맘, 파클레투주맘, 피클라투주맘, 피기투무맘, 폴란보투맘, 푸톡시맘, 가니투맘, 겐투주맘, 기렌톡시맘, 글렘바투무맘, 이브리투모맘, 이고보맘, 이마가투주맘, 인다톡시맘, 이노투주맘, 인테투무맘, 이필리무맘, 이라투무맘, 라베투주맘, 람브롤리주맘, 렉사투무맘, 린투주맘, 로르보투주맘, 루카투무맘, 마파투무맘, 마투주맘, 밀라투주맘, 민레투모맘, 미투모맘, 목세투모맘, 나르나투맘, 나프투모맘, 네시투무맘, 니모투주맘, 니보투맘, 노페투모맘, 오비누투주맘, 오카라투주맘, 오파투무맘, 올라라투맘, 올라파립, 오나르투주맘, 오포르투주맘, 오레고보맘, 파니투무맘, 파라사투주맘, 파트리투맘, 팜투모맘, 페르투주맘, 피딜리주맘, 핀투모맘, 프리투무맘, 라코투모맘, 라드레투맘, 라무시투맘, 릴로투무맘, 리톡시맘, 로바투무맘, 사투모맘, 셀루메티닙, 시브로투주맘, 실톡시맘, 심투주맘, 솔리토맘, 타카투주맘, 타플리투모맘, 테나투모맘, 테프로투무맘, 티가투주맘, 토시투모맘, 트라스투주맘, 투코투주맘, 우블리톡시맘, 벨투주맘, 보르세투주맘, 보투무맘, 잘루투무맘, CC49, 3F8, MDX-1105 및 MEDI4736 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 항체와 병용하여 사용할 수 있다.

[0099] 다른 특히 바람직한 실시형태는 리톡시맘, 트라스투주맘, 겐투주맘, 오조가마이신, 알렘투주마, 이브리투모맘, 티옥세탄, 토시투모맘, 베바시주맘, 세톡시맘, 파티투무맘, 오파투무맘, 이필리무맘 및 브렌톡시맘 베도틴을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 암 치료요법에 대해 승인된 항체의 사용을 포함한다. 당해 분야 숙련가들은 본원의 교시에 적합한 추가의 항암제를 쉽게 확인할 수 있을 것이다.

[0100] III. 진단, 예후 및 대응 바이오마커

[0101] 본 발명은 흑색종을 진단하거나 모니터링하고, 흑색종을 앓고 있는 환자의 예후를 결정하기 위한 시험관내 및 생체내 방법을 제공한다. 한 실시형태에서, 임의로 검출가능한 표지 또는 리포터 분자를 포함하는 본 발명의 항체는, 흑색종 진행을 진단하거나, 스테이징하거나, 모니터링하는데 사용될 수 있는 환자 샘플 중의 특정 결정 인자(예를 들면, DLL3)의 수준을 검출하고 정량하거나; 흑색종을 앓고 있는 환자에 관한 생존 결과에 대한 예후 마커를 제공하기 위해 사용할 수 있다. 한 실시형태에서, 본 발명의 항체는 생체내 또는 시험관내 순환성 종양 세포를 검출하고/하거나 모니터링하고/하거나 정량하기 위해 사용될 수 있다(WO 2012/0128801). 또 다른 실시형태에서, 순환성 종양 세포는 종양원성 세포를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 흑색종을 앓고 있는 환자가 DLL3을 발현하는지의 여부 및 종양이 본원에 개시되어 있는 항-DLL3 항체 또는 ADC로의 치료에 민감할 것인지의 여부를 측정하기 위한 대응 바이오마커(하기 기술됨)의 사용을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, DLL3의 발현은 흑색종을 갖는 환자의 예후를 평가하기 위한 바이오마커로서 사용될 수 있다. 이해될 것인 바와 같이, DLL3 발현 수준은 일반적으로 정량적 방식으로 "측정될" 것이지만, 소정 예에서 예를 들면, 면역조직화학을 이용하여 DLL3 발현 수준을 측정하는 경우에 정성적으로도 측정될 수 있다(실시에 14 참조).

[0102] 1. 바이오마커의 공급원

[0103] 체액 또는 조직 샘플은 흔히 생체의 바이오마커의 존재, 부재 또는 양을 측정하기 위해 대상체로부터 얻어진다. 몇몇의 실시형태에서, 조직 샘플이 얻어질 수 있는 신체의 비-제한적 부분으로는 다리, 팔, 복부, 상부 등, 하부 등, 흉부, 손, 손가락, 손톱, 발, 발가락, 발톱, 경부, 직장, 코, 목, 입, 두피, 얼굴, 척추, 목, 심장, 폐, 유방, 신장, 간, 장, 결장, 채장, 방광, 자궁경부, 고환, 근육, 피부, 모발, 염증 부위, 종양, 및 확산성 암 세포 부위 등이 포함된다.

[0104] 소정 실시형태에서, 조직 샘플은 생검(예를 들면, 면도, 천공, 절개, 절제, 소파(curettage), 미세침 흡인, 스쿠프(scoop), 스칼럽(scallop), 중심 침(core needle), 진공 보조된, 개복술 생검) 등을 제한없이 포함하는 당해 분야에 공지되어 있는 임의의 적합한 방법에 의해 얻어질 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 대상체로부터 얻어질 수 있는 체액의 예로는 혈액 또는 임의의 혈액 구성성분, 뇌척수액, 척수액, 세척액(예를 들면, 기관지폐포, 위, 복막, 관, 귀, 관절경), 뇨, 간질액, 배설물, 객담, 타액, 비점액, 전립선 체액, 세척액, 정액, 림프액, 담즙, 눈물, 땀, 모유, 유방 체액, 염증 부위로부터의 체액, 종양 부위로부터의 체액, 및 확산성 세포 과성장 부위로부터의 체액 등이 제한없이 포함된다.

[0105] 대상체로부터의 샘플은 바이오마커의 존재, 부재 또는 양을 측정하기 전에 프로세싱될 수 있다. 예를 들면, 대상체로부터의 혈액 샘플을 프로세싱하여 혈장, 혈청, 연층(buffy coat) 및 말초혈 단핵구(PBMC) 등을 제한없이 포함하는 소정의 분획을 수득할 수 있고, 분획 중의 바이오마커의 존재, 부재 또는 양을 측정할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 조직 샘플(예를 들면, 종양 생검 샘플)은 상기 조직 샘플을 슬라이싱하고, 슬라이싱된 샘플을 바이오마커(예를 들면, 항체)를 가시화시키는 제제와 접촉시키기 전에 그리고/또는 후에 상기 샘플을 현미경 하에 관찰함으로써 프로세싱할 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 조직 샘플은 하기 비-제한적 조건들: 세척, 고염

또는 저염 용액(예를 들면, 고장성(hypertonic), 저장성(hypotonic), 등장성(isotonic) 용액)에의 노출, 전단 가공(shearing) 조건(예를 들면, 초음파처리, 프레스(예를 들면, 프렌치 프레스))에의 노출, 민싱(micing), 원심분리, 세포의 분리, 및 조직의 분리 등 중 하나 이상에 노출될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 바이오마커는 조직으로부터 분리될 수 있고, 존재, 부재 또는 양은 시험관내에서 측정될 수 있다. 샘플은 또한 바이오마커의 존재, 부재 또는 양을 측정하기 전에 일정 시간 동안 보관될 수 있다(예를 들면, 샘플은 동결되거나, 냉동보존되거나, 보존 매질(예를 들면, 포름알데하이드)에 유지될 수 있다).

[0106] 2. 대용 바이오마커

[0107] 한 실시형태에서, 소정 유전자는 DLL3의 발현을 위한 대용 바이오마커로서 사용될 수 있다. 이해될 것인 바와 같이, 발현 대용 바이오마커 수준은 일반적으로 정량적 방식으로 "측정될" 것이지만, 소정 예에서 예를 들면, 면역조직화학을 이용하여 유전자 발현 수준을 측정하는 경우에 정성적으로도 측정될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "대용 바이오마커"는 이의 발현이 DLL3 유전자 또는 단백질의 발현과 양성적 상관관계에 있거나 음성적 상관관계에 있는(상반된-상관관계에 있는) 유전자 또는 단백질을 말한다. 대용 바이오마커의 발현은 예를 들면, 피어슨 상관관계 계수(-1.0 내지 1.0 범위의 무차원 지수)를 이용하여 DLL3 발현과 양성적 상관관계에 있거나 상반된-상관관계에 있는 것으로 측정된다. 대용 바이오마커의 발현이 DLL3의 발현을 나타내는 경우 대용 바이오마커는 DLL3 발현과 양성적 상관관계에 있다. "양성적 상관관계에 있는 대용 바이오마커"는 0.5 초과, 0.6 초과, 0.7 초과, 0.8 초과, 또는 0.9 초과인 DLL3과의 피어슨 상관관계 계수를 가질 것이다. 양성적 상관관계에 있는 대용 바이오마커는 PUS7, EFHD1, PTP4A3, MYO1B, NFATC1, NUDT14, NR6A1, JAG2, HAUS5, ADAT3, PAFAH1B3, CCDC136, GAS5, PPF1A3, CDK8, ZNF114, KHSRP, MURC, ZNRD1, RPS19, LRRC43, ZCCHC3, LIN9, ZNF417, ATOH8, ATP6V1C1, RPS10, RPS19, BCL7A, CHRN2, CAMKK1, SNORA43, TMEM117, CBL1, HSPA12B, OR4C46, ZNF570, FANCF, ZNF480, TRPM6, CHD7 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 따라서, 본 발명은 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 양성적 상관관계에 있는 하나 이상의 대용 바이오마커의 발현을 측정하는 단계, 및 양성적 상관관계에 있는 하나 이상의 대용 바이오마커가 발현되는 경우에 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체(ADC)의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 흑색종을 치료하는 방법을 개시한다. 이러한 방법은 DLL3과 양성적 상관관계에 있는 임의의 대용 바이오마커, 예를 들면, 도 12a에 열거된 유전자들을 이용하여 수행될 수 있다. 바람직한 실시형태에서 상관관계 마커들의 조합은 DLL3의 발현을 나타내는 것으로 사용될 수 있음은 당해 분야 숙련자에게 이해될 것이다.

[0108] 다른 실시형태에서, 본 발명의 대용 바이오마커의 발현은 DLL3의 발현과 상반된-상관관계에 있을 수 있고, 이는 대용 바이오마커의 저발현이 DLL3의 발현의 지표임을 의미한다. "상반된-상관관계에 있는 대용 바이오마커"는 -0.5 미만, -0.6 미만, -0.7 미만, -0.8 미만, 또는 -0.9 미만의 DLL3과의 피어슨 상관관계 계수를 가질 것이다. 상반된-상관관계 대용 바이오마커는 ZBTB20, GPR155, MST1, CLVS1, P4HA2, CIITA, ITPR2, BRK1, TGOLN2, TADA3, SLC38A11, KCNQ1, TMED6, NRXN3, SNX24, OLFML3, KCT2, PJA2, SEPT8 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 따라서, 본 발명은 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 상반된-상관관계에 있는 하나 이상의 대용 바이오마커의 발현을 측정하는 단계, 및 상반된-상관관계에 있는 하나 이상의 대용 바이오마커가 저발현을 갖는 것으로 발견되는 경우에 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체(ADC)의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는 대상체에서의 흑색종을 치료하는 방법을 개시한다.

[0109] 이러한 치료 방법은 DLL3과 상반된-상관관계에 있는 임의의 대용 바이오마커, 예를 들면 도 12b에 열거된 유전자들을 이용하여 수행될 수 있다. 바람직한 실시형태에서 상반된-상관관계 마커들의 조합은 DLL3의 발현을 나타내는 것으로 사용될 수 있음은 당해 분야 숙련자에게 이해될 것이다. 또한, 상관관계 및 상반된-상관관계 마커들의 조합은 DLL3 발현을 나타내는 것으로 사용될 수 있다.

[0110] 상기 기술된 유전자들 중 임의의 것은 DLL3에 대한 대용 마커로서 사용될 수 있지만, 바람직한 실시형태에서는 대용 바이오마커는 분비된 대용 바이오마커일 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "분비된 대용 바이오마커"는 상기 바이오마커 유전자에 의해 발현된 단백질은 세포외로 분비될 것이고, 따라서, 혈액, 혈장 및/또는 혈청에서 검출가능함을 의미한다. 구체적으로, OLFML3은 분비되는 것으로 공개되어 왔고(Zeng LC et al 2004 FEBS Lett), EFHD1은 세포의 소낭성 엑소좀(vesicular exosome)과 관련되어 있는 것으로 추론되었고(Prunotto M et al 2013 J Proteomics), 따라서, 세포의 영역에 방출되어 혈청 중에서 검출가능할 것이다.

[0111] 따라서, 한 실시형태에서, 본 발명은 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플, 예를 들면, 환자로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 하나 이상의 분비된 대용 바이오마커의 발현을 측정하는 단계, 및 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는 대상체에서의 흑색종을 치료하는 방법을 포함한다.

- [0112] 다른 실시형태에서, 본 발명은, 환자로부터 얻어진 혈액 샘플을 포함하는 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 EFHDD의 발현을 측정하는 단계, 및 EFHD가 발현되는 것으로 발견되는 경우 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는 대상체에서의 흑색종을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0113] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 환자로부터 얻어진 혈액 샘플을 포함하는 환자로부터 얻어진 생물학적 샘플 중의 OLFML3의 발현을 측정하는 단계, 및 OLFML3이 발현되는 것으로 발견되는 경우 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 접합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함하는 대상체에서의 흑색종을 치료하는 방법을 고려한다.
- [0114] 본원에서 사용되는 용어 "상기 발현을 측정하는" 또는 "발현을 측정하는" 또는 이들의 임의의 수반어 (corollary)는 관련 유전자(예를 들면, DLL3 또는 대용 바이오마커) 또는 이의 발현 생성물(들)의 몇몇의 물리적, 화학적, 또는 유전적 특성 의 존재, 부재 또는 수준을 측정하는 것을 의미한다. 예를 들면, DLL3의 발현을 측정하는 것은 DLL3에 대한 RNA 전사물 또는 DLL3에 대한 대용 바이오마커의 수준을 평가함으로써 달성될 수 있다. RNA 수준의 발현을 측정하기에 적합한 방법으로는 RT-PCR(예를 들면, qRT-PCR), 노던 블롯(Northern Blot), 제자리 하이브리드화, 서던 블롯(Southern Blot), 슬롯-블롯팅(slot-blotting), 뉴클레아제 보호 검정, 및 핵산 검정(예를 들면, 마이크로어레이)이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. RNA 제자리 하이브리드화는 RNA 발현을 검출하는 다른 방법이다. 예를 들면, RNAscope® 2.0 Reagent Kit(Advanced Cell Diagnostics; Wang et al, 2012, PMID: 22166544)를 이용하여 수행될 수 있다. RNAscope 프로브는 구체적으로 각각의 대용 바이오마커에 대해 또는 DLL3에 대해 고안될 수 있다. 대안으로, DLL3의 발현을 측정하는 것은 DLL3 또는 대용 바이오마커에 의해 암호화된 단백질의 존재, 부재 또는 수준을 평가함으로써 달성될 수 있다. 적합한 방법으로는 방사선 면역검정과 같은 면역검정, ELISA, RIA, 유동 세포측정법 또는 형광-활성화된 세포 분류(FACS), 또는 웨스턴 블롯이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 몇몇의 실시형태에서, ELISA 검정은 종양(예를 들면, MEL)을 지닌 대상체로부터의 혈청 중의 DLL3 및/또는 대용 바이오마커의 발현을 측정하고 종양을 지니지 않은 대상체에서의 이러한 발현을 비교하기 위해 사용된다. 2-차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동에 기초한 방법도 사용할 수 있다. 예를 들면, 본 출원에 개시되어 있는 항체 및 이러한 항체와 경쟁하는 항체(예를 들면, sc16.65; 서열번호 173 및 서열번호 175)를 이용한 실시예 14에 기술되는 바와 같이 면역조직화학도 사용할 수 있다.
- [0115] 몇몇의 실시형태에서, DLL3 또는 대용 바이오마커가 발현되는지의 여부 및 수준(고 또는 저 발현)의 측정은 지수 값에 대해 DLL3 또는 대용 바이오마커의 발현 수준을 비교함으로써 이루어진다. 본원에 사용되는 용어 "고 발현"은 DLL3의 발현을 측정하기 위한 상기 특징들(예를 들면, 단백질 또는 mRNA 수준) 중 하나 이상이 해당 특징에 대한 지수 값보다 더 높음을 의미한다. 역으로, "저발현"은 상기 특징들(예를 들면, 단백질 또는 mRNA 수준) 중 하나 이상이 해당 특징에 대한 지수 값보다 더 낮음을 의미한다. 이러한 맥락에서, "저발현"은 일반적으로 상기 특징이 부재하거나 검출불가능한 예를 포함한다. 예를 들면, DLL3은 샘플 중의 DLL3 핵산 및/또는 단백질이 부재하거나 검출불가능한 경우 저발현을 갖는다.
- [0116] 당해 분야 숙련가는 본 발명의 방법에서 지수 값을 얻고 사용하는 방법을 이해할 것이다. 지수 값 및 이러한 지수 값을 얻는 방법은 DLL3 또는 대용 바이오마커의 발현을 측정하는 방법에 따라 다를 것이다. 몇몇의 실시 형태에서, 지수 값은 환자로부터 얻어진 정상(즉, 비-이환) 샘플에서 또는 건강한(예를 들면, 비-흑색종 환자) 개체의 샘플에서 발견된 DLL3 유전자 발현 수준을 나타낼 수 있고, 이 경우에 이러한 지수 값을 초과하는 종양 샘플에서의 발현 수준은 항-DLL3 ADC를 이용한 치료의 적합성을 나타낼 것이다(예를 들면, 도 2 참조).
- [0117] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, DLL3 또는 대용 바이오마커의 발현 생성물의 양은 정규화 유전자(예를 들면, 하나 이상의 하우스키핑(housekeeping) 유전자)의 발현의 양에 대해 정규화되어 목적하는 유전자의 발현 수준을 측정하는 경우에 단순히 백그라운드 노이즈를 감소시키는 것을 보조하는 지수 값을 생성시킬 수 있다. 한 실시 형태에서, 예를 들면, 본 발명에 따른 관련 유전자의 발현 수준의 측정에 있어서, 유전자의 발현 생성물(예를 들면, mRNA, cDNA, 단백질)의 양은 하나 이상의 세포, 특히 종양 세포 내에서 측정되고, 동일한 하나 이상의 세포 내의 정규화 유전자 또는 정규화 유전자들의 세트의 발현 생성물(들)의 양에 대해 정규화되어 관련 마커 유전자의 발현 수준이 수득된다. 예를 들면, 단일 유전자가 정규화 유전자로서 사용되는 경우, 발현이 흑색종 결과/예후와 독립적이거나 정상과 흑색종 세포 사이에 다르지 않은 것으로 측정되는 하우스키핑 유전자가 사용될 수 있다(예를 들면, 도 3). 이러한 하우스키핑 유전자의 세트는 또한 유전자 발현 분석에 사용하여 조합된 정규화 유전자 세트를 제공할 수 있다. 하우스키핑 유전자는 당해 분야에 익히 공지되어 있고, 그 예로는 ALAS1, ACTB, GUSB(글루쿠로니다제, 베타), HMBS(하이드록시메틸비판 신타제), SDHA(석시네이트 데하이드로게나제 복합체, 서브유닛 A, 플라보단백질), UBC(유비퀴틴 C) 및 YWHAZ(타이로신 3-모노옥시게나제/트립토판 5-모노옥시게

나제 활성화 단백질, 제타 폴리펩타이드)가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 조합된 정규화 유전자 세트가 정규화에 사용되는 경우, 이러한 정규화 유전자의 유전자 발현의 양은 평균계산될 수 있고, 직접 부가에 의해 또는 정의된 알고리즘에 의해 함께 합할 수 있다. 하우스키핑 유전자 이외의 다른 유전자도 정규화 유전자로서 사용할 수 있다.

[0118] DLL3 발현과 양성적 상관관계에 있는 대용 바이오마커의 존재 또는 고발현은 종양이 항-DLL3 항체 또는 ADC로의 치료에 민감성일 것인지 여부의 예측이다. 유사하게, DLL3 발현과의 상반된-상관관계 대용 바이오마커의 부재 또는 저발현은 종양이 항-DLL3 항체 또는 ADC로의 치료에 민감성일 것인지의 여부의 예측이다.

[0119] 3. 흑색종의 예후 바이오마커

[0120] 유사한 임상학적 및 병리학적 특징을 갖는 흑색종 환자들은 이들의 생존 및 치료에 대한 반응에 있어 현저하게 다를 수 있다. 이러한 변화의 대부분은 이들의 종양의 분자 및 세포 구조의 차이와 관련되어 있고, 이는 흑색종의 발병, 침습 또는 전이에 영향을 미치는 것으로 발견되었다(Bertolotto, 2013, PMID: 24416617). 이들 발견은 치료 결정이 각각 개체의 종양의 분자적 특성에 기초하여 최적화될 수 있음을 시사한다. 마이크로어레이 및 고횘출력 서열분석 기술은 종양에서의 수천개의 유전자의 상대적 존재비를 개요할 수 있고, 이에 의해 종양 상태의 종합적인 스냅샷이 제공된다. DLL3 유전자 발현의 예후 값은 International Cancer Genomic consortium(ICGC)(<http://icgc.org/> 웹사이트) 및 The Cancer Genome Atlas(TCGA)(<http://cancergenome.nih.gov/> 웹사이트)와 같은 대규모의 종합적 다중-노드(multi-node) 프로그램으로부터의 데이터를 분석함으로써 측정될 수 있고, 이는 환자 종양의 거대 수집물로부터의 데이터를 수용하고 상이한 암 유형(예를 들면, MEL)에 대한 게놈성, 비게놈성 및 전사체적 수준에 대한 시스템 연구를 가능하게 한다. 본 발명자들은 TCGA 데이터베이스로부터 얻어진 데이터에 기초하여 DLL3이 흑색종에서의 질환 진행의 분자적 예후 마커로서 사용될 수 있음을 결정하였고; 역시 지수 값 초과인 DLL3의 발현을 갖는 흑색종 환자는 좋지 못한 예후를 갖는 것으로 발견되었다(실시에 4 참조). 이해될 것인 바와 같이, DLL3 발현 수준은 일반적으로 정량적 방식으로 "측정될" 것이지만, 소정 예에서 예를 들면, 면역조직화학을 이용하여 DLL3 발현 수준을 측정하는 경우에 정성적으로도 측정될 수 있다(실시에 14 참조).

[0121] 본 발명의 맥락에서, "역치 지수 값 초과인 발현"은 "역치 지수 값"보다 더 높은 유전자 발현 수준을 의미하고, "역치 지수 값 미만의 발현"은 "역치 지수 값"보다 더 낮은 유전자 발현 수준을 의미한다. 당해 분야 숙련가는 본 발명의 방법에서 역치 지수 값을 얻고 사용하는 방법을 이해할 것이다. 역치 지수 값 및 이러한 역치 지수 값을 얻는 방법은 유전자 발현 수준을 측정하는 방법에 따라 다를 것이다. 한 실시형태에서, 역치 지수 값을 예를 들면, 흑색종을 지닌 환자의 무작위 샘플링으로부터 개체의 세트에서의 DLL3의 평균 발현 수준으로서 측정될 수 있고, 여기서, 이러한 역치 지수 값보다 더 높은 DLL3 발현을 갖는 환자는 역치 지수 값보다 더 낮은 발현을 갖는 환자들에 비하여 좋지 못한 예후를 갖는 것으로 예상된다. 이러한 평균 발현 수준은 사용된 기술의 특성 및 얻어진 측정값에 따라 세트의 산술 평균(즉, "평균(mean)"), 기하 평균, 또는 조화 평균일 수 있다. 다른 실시형태에서, 발현 데이터의 이봉 분포(bimodal distribution)가 존재하는 경우, 역치 지수값은 데이터 세트의 피크들 사이가 될 것이다. 실시에 4는 실험적으로 측정되어 유효한 역치 지수 값을 측정하는 방법을 입증한다.

[0122] 역치 지수 값은 DLL3 발현을 측정하는데 사용되는 방법에 따라 다를 것이다. 한 실시형태에서, DLL3 발현은 IlluminaHiSeq_RNASeqV2 플랫폼을 이용한 RNA 서열분석을 수행하고 각각의 유전자의 개별 엑손으로부터의 응집체 관독값(read)을 분석하여 단일 값 RPKM(RNA-Seq에서의 100만 맵핑된 관독값당 전사물의 킬로베이스당 관독값)을 생성함으로써 종양 샘플에서 측정될 수 있다. 이러한 경우, 역치 지수 값은 산술 평균 RPKM 값으로서 측정될 수 있고, 환자는 이들의 RPKM 값이 산술 평균 또는 역치 지수 값 초과이거나 미만인지의 여부에 기초하여 계층화될 수 있다. 도 4b는 임상학적 생존 데이터가 해당 환자 종양 샘플과 이용가능한 TCGA 데이터베이스로부터의 MEL 종양의 서브세트에 기초한 환자 생존율에 대한 카플란 마이어 생존 곡선을 보여준다. 2개의 개별 생존 가능성 곡선을 나타낸다: 하나는 산술 평균 RPKM 값 초과인 DLL3 mRNA 발현을 갖는 환자에 대한 것이고, 하나는 평균 산술 RPKM 값 미만의 DLL3 mRNA 발현을 갖는 환자에 대한 것이다. 이들 데이터는 DLL3 mRNA 발현이 환자 생존율과 관련되어 있음과 역치 지수 값 초과인 DLL3 mRNA 발현을 지닌 환자가 역치 지수 값 미만의 환자와 비교하여 암 진단 후 짧은 시간 동안 생존함을 보여준다. 이러한 차이는 0.0019의 p-값으로 통계학적으로 유의하다. 몇몇의 실시형태에서, RNA-Seq를 이용하여 측정된 역치 지수 값은 17의 RPKM일 것이다. 다른 실시형태에서, 역치 지수 값은 보다 낮은 값(예를 들면, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1)일 것이다.

- [0123] 따라서, 한 실시형태에서, 본 발명은 환자로부터의 생물학적 샘플 중의 DLL3의 발현을 측정하는 단계, 및 이러한 샘플이 역치 지수 값 초과인 DLL3 발현을 갖는 경우 상기 환자가 좋지 못한 예후를 갖는지를 평가하는 단계를 포함하는 흑색종을 갖는 환자의 예후를 평가하는 방법을 개시한다.
- [0124] 대안으로, DLL3 발현은, 예를 들면, SC16.65 또는 사람 DLL3에 결합하기 위해 SC16.65와 경쟁하는 항체를 포함하는 항-DLL3 항체를 이용한 면역조직화학으로 측정할 수 있다. 면역조직화학은 포르말린 고정되어 파라핀 포매된 종양 조직 절편에 대해 수행될 수 있다. 막 발현은, 세포 표면 염색의 강도를 정량하고 각각의 강도 수준에서 염색된 종양 세포의 백분율을 반영하는 최종 "H-스코어"(염색되지 않음의 경우 0 및 강한 염색의 경우 3)를 제공하는 자동화된 화상 분석 소프트웨어 패키지(예를 들면, Leica Biosystems)로 분석될 수 있다. H-스코어는 하기와 같이 산출될 수 있다: (0에서의 %) * 0 + (1+에서의 %) * 1 + (2+에서의 %) * 2 + (3+에서의 %) * 3. 따라서, H-스코어는 0 내지 300 범위의 연속 변수를 생성시킨다. 이러한 경우, 역치 지수 값은 흑색종 환자의 집단으로부터 얻어진 종양의 IHC 염색의 분석으로부터 유도된 평균 H-스코어에 기초하여 측정될 수 있다. 한 양상에서, DLL3 발현이 면역조직화학에 의해 측정되는 경우, 역치 지수 값은 예를 들면, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 및 300 이하의 H-스코어 초과일 것이다. 염색이 정량적으로 평가되는 경우, 역치 지수 값은 집단에서의 각종 흑색종 종양 샘플 사이의 발현의 비교에 기초한 평균 값인 염색 강도로서 정의될 수 있다.
- [0125] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 항-DLL3 항체와 면역조직화학을 이용하여 환자로부터의 생물학적 샘플 중의 DLL3의 발현을 측정하는 단계를 포함하는 흑색종을 갖는 환자의 예후를 평가하는 방법을 개시한다. 본 발명의 한 양상에서, 항-DLL3 항체는 서열번호 173으로서 제시되는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 175로서 제시되는 중쇄 가변 영역 또는 이러한 항체와 경쟁하는 항체, 및 이러한 샘플이 역치 지수를 초과하는 DLL3의 발현을 갖는 경우 환자가 좋지 못한 예후를 갖는 것으로 결정하는 것을 포함한다.
- [0126] 다른 양상에서, DLL3 발현은 qPCR(예를 들면, qRT-PCR)에 의해 측정될 수 있고, 역치 지수 값은 흑색종 종양 샘플의 세트로부터의 DLL3의 산술 평균(즉, "평균"), 기하 평균 또는 조화 평균 발현 값으로서 측정될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, DLL3 발현은 마이크로어레이를 이용하여 측정될 수 있고, 역치 지수 값은 흑색종 종양 샘플의 세트로부터의 DLL3 발현의 산술 평균(즉, "평균"), 기하 평균, 또는 조화 평균 정규화된 강도 값으로서 측정될 수 있다.
- [0127] 추가로, 본 발명자들은, 역치 지수 값 초과인 DLL3 발현이 초기 병기 흑색종, 예를 들면, 병기 II 및 병기 III을 갖는 환자에서의 흑색종의 좋지 못한 예후의 바이오마커인 것으로 발견되었음을 발견하였다(실시예 4 및 도 4b 및 도 4c 참조). 한 실시형태에서, 본 발명은 환자로부터의 생물학적 샘플 중의 DLL3의 발현을 측정하는 단계, 및 이러한 샘플이 다른 환자 흑색종 샘플 중의 DLL3의 발현과 비교하여 DLL3의 고발현을 갖는 경우 상기 환자가 좋지 못한 예후를 갖는 것으로 결정하는 단계를 포함하는 흑색종을 갖는 환자의 예후를 평가하는 방법을 개시한다.
- [0128] 병기 II 흑색종을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 대상체에서의 병기 II 흑색종을 진단하는 단계, 환자로부터의 생물학적 샘플 중의 DLL3의 발현을 측정하는 단계, 및 이러한 샘플이 역치 지수 값 초과인 DLL3 발현을 갖는 경우 상기 대상체를 항-DLL3 항체 약물 집합체의 치료학적 유효량으로 치료하는 단계를 포함한다.
- [0129] IV. 약제학적 조제
- [0130] 1. 제형 및 투여의 경로
- [0131] 항-DLL3 항체 또는 ADC는 당해 분야 익지의 기술을 이용하는 각종 방식으로 제형화될 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 본 발명의 치료학적 조성물은 순수하게 또는 최소의 추가의 구성성분과 함께 투여될 수 있고, 한편, 다른 것들은 적합한 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하도록 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 담체"는 당해 분야에 익히 공지되어 있고 약제학적 조제에 사용하기 위해 시판 공급원으로부터 입수가능할 수 있는 부형제, 비히클, 보조제, 및 희석제를 포함한다(예를 들면, 문헌[Gennaro (2003) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus*, 20th ed., Mack Publishing; Ansel et al. (2004) *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins; Kibbe et al.(2000) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd ed., Pharmaceutical Press]을 참조한다).
- [0132] 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는, 상대적으로 비활성이고 항체의 투여를 가능하게 할 수 있거나 작용 부위

에의 전달에 약제학적으로 최적화된 조제에의 활성 화합물의 프로세싱을 보조할 수 있는 물질을 포함한다.

[0133] 이러한 약제학적으로 허용되는 담체로는 제형의 형태, 조도(consistency), 점도, pH, 등장성, 안정성, 삼투압, 약동학, 단백질 응집 또는 용해도를 변경시킬 수 있는 제제가 포함되고, 완충제, 습윤제, 유화제, 희석제, 캡슐 화제 및 피부 침투 향상제가 포함된다. 담체의 소정의 비-제한적 예로는 염수, 완충 염수, 텍스트로스, 아르기닌, 슈크로스, 물, 글리세롤, 에탄올, 소르비톨, 텍스트란, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 및 이들의 조합물이 포함된다. 전신 투여를 위한 개시되어 있는 항체는 장내, 비경구 또는 국소 투여를 위해 제형화될 수 있다. 실제로, 3개의 유형의 제형 모두를 동시에 사용하여 활성 성분의 전신 투여를 달성할 수 있다. 부형제뿐만 아니라 비경구 및 비비경구 약물 전달을 위한 제형도 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) 20th Ed. Mack Publishing]에 제시되어 있다. 항체의 비경구 투여에 적합한 제형으로는 수용액 또는 현탁액이 포함된다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클로는 지방유, 예를 들면, 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드가 포함된다. 리포솜은 또한 세포에의 전달을 위한 제제를 캡슐화하는데 사용될 수 있다.

[0134] 장내 투여에 적합한 제형으로는 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 환제, 코팅 정제를 포함하는 정제, 엘릭시르(elixir), 현탁제, 시럽제, 또는 흡입제 및 이들의 제어 방출 형태가 포함된다. (예를 들면, 주사에 의한) 비경구 투여에 적합한 제형으로는 수성 또는 비-수성, 등장성, 발열원-불포함, 멸균 액체(예를 들면, 용액, 현탁액)가 포함되고, 여기서, 활성 성분은 용해되거나, 현탁되거나, 그렇지 않으면(예를 들면, 리포솜 또는 다른 미립자로) 제공된다. 이러한 액체는 추가로 다른 약제학적으로 허용되는 성분, 예를 들면, 항산화제, 완충제, 보존제, 안정화제, 세균증식 방지제, 현탁제, 증점제, 및 제형이 의도된 수용체의 혈액(또는 다른 관련 체액)과 등장성이 되게 하는 용질을 포함할 수 있다. 부형제의 예로는 예를 들면, 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤, 및 식물성 오일 등이 포함된다. 이러한 제형에 사용하기에 적합한 등장성 담체의 예로는 염화 나트륨 주사, 링거액, 또는 락테이트 링거 주사액이 포함된다.

[0135] 비경구 투여(예를 들면, 정맥내 주사)에 컴퍼터블한 제형은 약 10 μ g/ml 내지 약 100 μ g/ml의 ADC 또는 항체 농도를 포함할 것이다. 소정의 선택된 실시형태에서, 항체 또는 ADC 농도는 20 μ g/ml, 40 μ g/ml, 60 μ g/ml, 80 μ g/ml, 100 μ g/ml, 200 μ g/ml, 300 μ g/ml, 400 μ g/ml, 500 μ g/ml, 600 μ g/ml, 700 μ g/ml, 800 μ g/ml, 900 μ g/ml 또는 1mg/ml를 포함할 것이다. 다른 바람직한 실시형태에서, ADC 농도는 2mg/ml, 3mg/ml, 4mg/ml, 5mg/ml, 6mg/ml, 8mg/ml, 10mg/ml, 12mg/ml, 14mg/ml, 16mg/ml, 18mg/ml, 20mg/ml, 25mg/ml, 30mg/ml, 35mg/ml, 40mg/ml, 45mg/ml, 50mg/ml, 60mg/ml, 70mg/ml, 80mg/ml, 90mg/ml, 또는 100mg/ml를 포함할 것이다.

[0136] 본 발명의 화합물 및 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게, 경구, 정맥내, 동맥내, 피하, 비경구, 비강내, 근육내, 심장내, 뇌실내, 기관내, 협측, 직장, 복강내, 피부내, 국소, 경피, 및 척추강내를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 각종 경로에 의해 또는 그렇지 않으면 이식 또는 흡입에 의해 생체내 투여될 수 있다. 대상체 조성물은 고체, 반-고체, 액체, 또는 기체 형태로의 조제로 제형화될 수 있고; 정제, 캡슐제, 분말제, 과립제, 연고제, 액제, 좌제, 관장제, 주사제, 흡입제 및 에어로졸제가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 적절한 제형 및 투여 경로는 의도된 적용 및 치료학적 용법에 따라 선택될 수 있다.

[0137] 2. 용량

[0138] 특정 투약 용법, 즉, 용량, 시점 및 반복은 특정 대상체뿐만 아니라 약동학(예를 들면, 반감기, 제거율 등)과 같은 경험적 고찰에 의존할 것이다. 투여 빈도의 결정은 당해 분야 숙련가, 예를 들면, 주치의에 의해 치료되는 병태 및 치료되는 병태의 중증도, 및 치료되는 대상체의 연령 및 일반적 건강 상태 등에 기초하여 이루어질 수 있다. 투여 빈도는 치료요법의 과정에 걸쳐 선택된 조성물의 효능 및 투약 용법의 평가에 기초하여 조정될 수 있다. 이러한 평가는 특정 질환, 장애 또는 병태의 마커에 기초하여 이루어질 수 있다. 개체가 암을 갖는 실시형태에서, 이들은 촉진(palpation) 또는 육안 관찰을 통한 종양 크기의 직접 측정값; x-선 또는 다른 화상 기술에 의한 종양 크기의 간접 측정값; 직접적인 종양 생검 및 종양 샘플의 현미경 검사에 의해 평가된 개선; 본원에 기술된 방법에 따라 확인된 대응 바이오마커(예를 들면, BRAF) 또는 항원의 측정값; 증식성 또는 종양원성 세포의 수의 감소, 이러한 신생 세포 감소의 유지; 신생 세포 증식의 감소; 또는 전이 발생의 지연을 포함한다.

[0139] 일반적으로, 본 발명의 DLL3 항체 또는 ADC는 각종 범위로 투여될 수 있다. 이들로는 용량당 약 5 μ g/kg 체중 내지 약 100mg/kg 체중; 용량당 약 50 μ g/kg 체중 내지 약 5mg/kg 체중; 용량당 약 100 μ g/kg 체중 내지 약 10mg/kg 체중이 포함된다. 다른 범위로는 용량당 약 100 μ g/kg 체중 내지 약 20mg/kg 체중 및 용량당 약 0.5mg/kg 체중 내지 약 20mg/kg 체중이 포함된다. 소정 실시형태에서, 용량은 적어도 약 100 μ g/kg 체중, 적어

도 약 250 μ g/kg 체중, 적어도 약 750 μ g/kg 체중, 적어도 약 3mg/kg 체중, 적어도 약 5mg/kg 체중, 적어도 약 10mg/kg 체중이다.

[0140] 선택된 실시형태에서, DLL3 항체 또는 ADC는 용량당 대략 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 μ g/kg 체중으로 (바람직하게는 정맥내) 투여될 것이다. 다른 실시형태는 용량당 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 또는 2000 μ g/kg 체중으로의 ADC의 투여를 포함할 것이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 개시되어 있는 접합체는 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 9 또는 10mg/kg으로 투여될 것이다. 또 다른 실시형태에서, 접합체는 용량당 12, 14, 16, 18 또는 20mg/kg 체중으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 접합체는 용량당 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90 또는 100mg/kg 체중으로 투여될 수 있다. 본원의 교시로, 당해 분야 숙련가는 전 임상 동물 연구, 임상학적 관찰 및 표준 의학적 및 생화학적 기술 및 측정에 기초하여 각종 DLL3 항체 또는 ADC에 대한 적절한 용량을 쉽게 결정할 수 있다.

[0141] 본 발명의 조성물의 유효 용량은 대상체에게 각종 농도 범위로 1회 이상; 1개월에 1회, 1개월에 1회 초과, 또는 1개월에 1회 미만으로 투여될 수 있다. 개체는 또한 치료학적 조성물의 증분 용량이 주어질 수 있다.

[0142] 몇몇의 실시형태에서, 항-DLL3 항체 또는 ADC는 매일 1회, 2회 또는 3회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 매주 1회, 2주마다, 매달, 6주마다, 2개월마다, 3개월마다, 6개월마다 또는 1년마다 1회와 같이 일정 기간에 걸친 규칙적인 스케줄로 투여될 것이다. 이러한 치료는 환자 반응 및 임상학적 및 진단학적 파라미터에 따라 수주, 수개월, 수년의 기간 동안 또는 심지어 무한정 연속될 수 있다.

[0143] V. 암 줄기 세포

[0144] 현재 모델에 따르면, 종양은 비-종양원성 세포 및 종양원성 세포를 포함한다. 비-종양원성 세포는 자기-재생하는 능력을 갖지 않고, 면역손상된(immunocompromised) 마우스에 과도한 세포 수로 이식되는 경우라도 종양을 재생가능하게 형성할 수 없다. 흑색종 종양 세포 집단의 0.1 내지 95%를 차지하는, 본원에 "종양 개시 세포"(TIC)로서도 나타내는 종양원성 세포는 종양을 형성하는 능력을 갖는다. 종양원성 세포는 암 줄기 세포(CSC) 및 종양 전구 세포(TProg) 둘 다를 포함한다.

[0145] 정상 조직에서 세포 체계를 지지하는 정상 줄기 세포와 같은 CSC는 다중계통 분화에 관한 능력을 유지하면서 무한정적으로 자기-복제할 수 있다. CSC는 종양원성 후손 및 비-종양원성 후손 둘 다를 생성시킬 수 있고, 일련의 단리 및 면역손상된 마우스에의 적은 수의 단리된 CSC의 이식에 의해 입증되는 바와 같이 모 종양의 이종성 세포 조성물을 완전하게 재현할 수 있다.

[0146] CSC와 같은 TProg는 초기 이식물에서의 종양 성장을 자극하는 능력을 갖는다. 그러나, CSC와는 달리, 이들은 모 종양의 세포 이종성을 재현할 수 없고, TProg는 전형적으로 면역손상된 마우스에의 적은 수의 고도로 정제된 TProg의 일련의 이식에 의해 입증되는 바와 같이 제한 수의 세포 분할만을 할 수 있으므로 후속적 이식물에서의 종양원성을 재개시하는데 덜 효과적이다. CSC는 보다 높은 종양원성을 나타내고 TProg 및 비-종양원성 세포, 예를 들면, 종양-침윤성 세포, 예를 들면, 섬유아세포/기질(stroma)보다 상대적으로 더 잠잠하고, 내피 및 조혈 세포는 전형적으로 종양의 대부분을 포함한다. 종래 치료요법 및 용법은 대부분 종양을 체적감축시키고 신속하게 증식하는 세포를 공격하도록 고안되었음을 고려하면, CSC는 더 빠른 증식성 비-종양원성 세포보다 종래 치료요법 및 용법에 더 내성이다. CSC가 종래 치료요법에 대해 상대적으로 화학물내성(chemoresistant)이 되도록 할 수 있는 다른 특징들은 다중-약물 내성 수송체의 증가된 발현, 향상된 DNA 수복 메커니즘 및 항-아포토시스성 유전자 발현이다. CSC에서의 이들 특성은, 표준 화학 치료요법은 실제로 연속적 종양 성장 및 재발을 자극하는 CSC를 표적으로 하지 않으므로 진행된 병기의 신생물형성증(neoplasia)을 지닌 대부분의 환자에 대해 장기 이점을 확보하기 위한 표준 종양 치료 용법의 실패에 대한 주요 원인을 구성한다.

[0147] DLL3 발현은 각종 종양원성 세포 서브집단과 관련되어 있는 것으로 밝혀졌고(U.S.P.N. PCT/US13/27391), 따라서, 본원에 개시되어 있는 항-DLL3 ADC는 CSC의 빈도를 억제하거나 감소시킴으로써 흑색종을 치료하는데 유용할 수 있다. 종양원성 세포의 출현빈도의 감소를 평가하는데 사용될 수 있는 방법으로는 시험관내 또는 생체내 제한 희석 분석(Dylla et al. 2008, PMID: PMC2413402 and Hoey et al. 2009, PMID: 19664991)이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 유동 세포측정법 및 면역조직화학적 종양원성 세포 출현빈도를 측정하는데 사용될 수 있다. 상기 기술 둘 다는, 당해 분야 인지되어 있는 세포 표면 단백질 또는 종양원성 세포를 농축시키는 것으로 공지되어 있는 마커에 결합하는 하나 이상의 항체 또는 시약을 사용한다(WO 2012/031280 참조). 당해 분야에 공지되어 있는 바와 같이, 유동 세포측정법(예를 들면, FACS)도 종양원성 세포를 포함하는

각종 세포 집단을 특성확인하거나, 단리하거나, 정제하거나, 농축시키거나 또는 분류하는데 사용될 수 있다. 유동 세포측정법은, 초당 수천개 이하의 입자의 물리적 및/또는 화학적 특성들을 측정할 수 있는 전자 검출 장치를 통해, 세포의 혼합된 집단이 현탁되어 있는 체액의 스트림을 통과시킴으로써 종양원성 세포 수준을 측정한다. 면역조직화학은 종양원성 세포 마커에 결합하는 표지된 항체 또는 시약으로 조직 샘플을 염색시킴으로써 제자리(예를 들면, 조직 절편에서의) 종양원성 세포의 가시화를 가능하게 한다는 점에서 추가의 정보를 제공한다. FACS는 특정 세포 표면 마커에 기초하여 99.5% 순도 초과로 세포 서브 집단을 단리하는데 사용되는 믿을만한 방법이다.

[0148] 본 발명의 항체는 예를 들면, 유동 세포측정법, 자기 활성화된 세포 분류(MACS), 레이저 매개된 절편화 또는 FACS와 같은 방법을 통해 종양원성 세포의 집단 또는 서브집단을 동정하거나, 특성확인하거나, 모니터링하거나, 단리하거나, 절편화하거나 또는 농축시키는데 유용할 수 있다. CSC를 포함하는 종양원성 세포의 특성확인 및 조작에 다른 적합한 기술은 예를 들면, 문헌[U.S.P.N. 12/686,359, 12/669,136 및 12/757,649]에 나타내어져 있을 수 있다.

[0149] CSC 집단과 관련되었고 CSC를 단리하거나 특성확인하는데 사용되었던 마커들은 하기 열거된다: ABCA1, ABCA3, ABCG2, ADAM9, ADCY9, ADORA2A, AFP, AXIN1, B7H3, BCL9, Bmi-1, BMP-4, C20orf52, C4.4A, 카르복시펩티다제 M, CAV1, CAV2, CD105, CD133, CD14, CD16, CD166, CD16a, CD16b, CD2, CD20, CD24, CD29, CD3, CD31, CD324, CD325, CD34, CD38, CD44, CD45, CD46, CD49b, CD49f, CD56, CD64, CD74, CD9, CD90, CD271, CEACAM6, CELSR1, CPD, CRIM1, CX3CL1, CXCR4, DAF, 테코린, easyh1, easyh2, EDG3, eed, EGFR, ENPP1, EPCAM, EPHA1, EPHA2, FLJ10052, FLVCR, FZD1, FZD10, FZD2, FZD3, FZD4, FZD6, FZD7, FZD8, FZD9, GD2, GJA1, GLI1, GLI2, GPNMB, GPR54, GPRC5B, IL1R1, IL1RAP, JAM3, Lgr5, Lgr6, LRP3, LY6E, MCP, mf2, mllt3, MPZL1, MUC1, MUC16, MYC, N33, Nanog, NB84, nestin, NID2, NMA, NPC1, oncostatin M, OCT4, OPN3, PCDH7, PCDHA10, PCDHB2, PPAP2C, PTPN3, PTS, RARRES1, SEMA4B, SLC19A2, SLC1A1, SLC39A1, SLC4A11, SLC6A14, SLC7A8, smarcA3, smarcD3, smarcE1, smarcA5, Sox1, STAT3, STEAP, TCF4, TEM8, TGFBR3, TMEM41, TMPPRS4, 트랜스페린 수용체, TrkA, WNT10B, WNT16, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT5A, YY1 및 β -카테닌. 예를 들면, 문헌 [Schulenburg et al., 2010, PMID: 20185329, U.S.P.N. 7,632,678 및 U.S.P.N. 2007/0292414, 2008/0175870, 2010/0275280, 2010/0162416 및 2011/0020221]을 참조한다.

[0150] 유사하게, 소정 종양 유형의 CSC와 관련된 세포 표면 표현형의 비-제한적 예로는 $CD44^{hi}CD24^{low}$, $ALDH^{+}$, $CD133^{+}$, $CD123^{+}$, $CD34^{+}CD38^{-}$, $CD44^{+}CD24^{-}$, $CD46^{hi}CD324^{+}CD66c^{-}$, $CD133^{+}CD34^{+}CD10^{-}CD19^{-}$, $CD138^{-}CD34^{-}CD19^{+}$, $CD133^{+}RC2^{+}$, $CD44^{+}\alpha_2\beta_1^{hi}CD133^{+}$, $CD44^{+}CD24^{+}ESA^{+}$, $CD271^{+}$, $ABC5^{+}$ 및 당해 분야에 공지되어 있는 다른 CSC 표면 표현형이 포함된다. 예를 들면, 문헌 [Schulenburg et al., 2010, supra, Visvader et al., 2008, PMID: 18784658 및 U.S.P.N. 2008/0138313]을 참조한다.

[0151] 따라서, 종양원성 세포의 출현빈도를 감소시키는 본 발명의 항체의 능력은 상기 기술되어 있는 기술 및 마커를 이용하여 측정할 수 있다. 몇몇의 예에서, 항-DLL3 항체는 종양원성 세포의 출현빈도를 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 만큼 또는 심지어 35% 만큼 감소시킬 수 있다. 다른 실시형태에서, 종양원성 세포의 출현빈도의 감소는 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%의 순서일 수 있다. 소정 실시형태에서, 개시되어 있는 화합물은 종양원성 세포의 출현빈도를 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 심지어 95% 만큼 감소시킬 수 있다. 종양원성 세포의 출현빈도의 임의의 감소는 신생물형성증의 종양원성, 지속성, 재발 및 침해성(aggresiveness)의 상응하는 감소를 초래하는 경향이 있다.

[0152] IV. 항체

[0153] 1. 항체 구조

[0154] 허용되는 명명법 및 번호매김 시스템을 포함하는 항체 및 이들의 변이체 및 유도체는 예를 들면, 문헌 [Abbas et al. (2010), *Cellular and Molecular Immunology* (6th Ed.), W.B. Saunders Company; 또는 Murphey et al. (2011), *Janeway's Immunobiology* (8th Ed.), Garland Science]에 광범위하게 기술되어 왔다.

[0155] "항체" 또는 "온전한 항체"는 전형적으로 공유결합적 디설파이드 결합 및 비-공유결합적 상호작용에 의해 함께 고정된 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄 폴리펩타이드를 포함하는 Y-형태의 사량체성 단백질을 말한다. 사람 경쇄는 카파 또는 람다 경쇄로서 분류된다. 각각의 경쇄는 1개의 가변 도메인(VL) 및 1개의 불변 도메인(C_L)로

이루어진다. 각각의 중쇄는 1개의 가변 도메인(VH) 및 IgG, IgA 및 IgD의 경우에 C_H1, C_H2, 및 C_H3이라고 칭하는 3개의 도메인들을 포함하는 불변 영역(IgM 및 IgE는 제4 도메인 C_H4를 갖는다)을 포함한다. IgG, IgA, 및 IgD 클래스에서, C_H1 및 C_H2 도메인들은 유연한 힌지 영역에 의해 분리되고, 이는 가변성 길이(일반적으로 IgG에서 약 10 내지 약 60개 아미노산)의 프롤린 및 시스테인 풍부한 분절이다. 경쇄 및 중쇄 둘 다에서의 가변 도메인들은 약 12개 이상의 아미노산들의 "J" 영역에 의해 불변 도메인에 결합되고, 중쇄는 또한 약 10개의 추가의 아미노산들의 "D" 영역을 갖는다. 항체의 각각의 클래스는 쌍을 이룬 시스테인 잔기에 의해 형성되는 쇠간 및 쇠내 디설파이드 결합을 추가로 포함한다.

[0156] 본원에서 사용되는 용어 "항체"로는 폴리클로날 항체, 멀티클로날 항체, 모노클로날 항체, 키메라 항체, 사람화된 항체 및 영장류화된 항체, CDR 절편이식된 항체, 사람 항체, 재조합적으로 생산된 항체, 인트라바디(intrabody), 다특이적 항체, 이특이적 항체, 1가의 항체, 다가의 항체, 항-이디오타입 항체, 뮤테인 및 이의 변이체를 포함하는 합성 항체, 면역특이적 항체 단편, 예를 들면, Fd Fab, F(ab')₂, F(ab') 단편, 단일쇄 단편(예를 들면, ScFv 및 ScFvFc); 및 Fc 융합 및 다른 변형을 포함하는 이들의 유도체 및 결정인자와의 우선적 회합 또는 결합을 나타내는 한 임의의 다른 면역활성 분자가 포함된다.

[0157] 항체의 가변 도메인은 한 항체로부터 다른 항체로의 아미노산 조성물에서의 상당한 변이를 나타내고, 주로 항원 인식에 관여한다. 각각의 경/중쇄 쌍의 가변 영역은 온전한 IgG 항체가 2개의 결합 부위를 갖도록(즉, 2가가 되도록) 항체 결합 부위를 형성한다. VH 및 VL 도메인은, 프레임워크 영역(FR)이라고 칭하는 덜 가변성인 영역에 의해 분리된 초가변성 영역 또는 보다 통상적으로는 상보성-결정 영역(CDR)이라고 칭하는 극도로 가변성인 3개의 영역을 포함한다. VH와 VL 영역 사이의 비-공유결합적 회합은 항체의 2개의 항원-결합 부위들 중 하나를 포함하는 Fv 단편("가변성 단편")을 형성한다. 유전적 조작에 의해 얻어질 수 있는 ScFv 단편(단일쇄 가변성 단편)은 단일 폴리펩타이드 쇠에서 펩타이드 링커에 의해 분리된, 항체의 VH 및 VL 영역에 회합된다.

[0158] 본원에서 사용되는 바와 같이, 각각의 도메인, 프레임워크 영역 및 CDR에의 아미노산들의 배정(assignment)은 달리 나타내지 않는 한 문헌[Kabat *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (5th Ed.), US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242; Chothia *et al.*, 1987, PMID: 3681981; Chothia *et al.*, 1989, PMID: 2687698; MacCallum *et al.*, 1996, PMID: 8876650; 또는 Dubel, Ed. (2007) *Handbook of Therapeutic Antibodies*, 3rd Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH and Co.]에 의해 제공된 번호매김 스킴들 중 하나에 따라 이루어질 수 있다. Abysis 웹사이트 데이터베이스(infra.)로부터 수득된 바와 같은 카바트 및 초티아 및 맥칼럼에 의해 정의된 CDR들을 포함하는 아미노산 잔기들은 하기 표 1에 제시된다.

표 1

	카바트	초티아	맥칼럼
VH CDR1	31-35	26-32	30-35
VH CDR2	50-65	52-56	47-58
VH CDR3	95-102	95-102	93-101
VL CDR1	24-34	24-34	30-36
VL CDR2	50-56	50-56	46-55
VL CDR3	89-97	89-97	89-96

[0159]

[0160] 항체 서열에서 가변 부위 및 CDR은 당해 분야에서 개발된 일반적인 규칙(상기 기재된 바와 같음, 예를 들면, 카바트 번호매김 시스템)에 따라서 또는 서열을 공지된 가변 부위의 데이터베이스에 대해 정렬시킴으로써 식별할 수 있다. 이들 부위를 식별하는 방법은 문헌[Kontermann and Dubel, eds., *Antibody Engineering*, Springer, New York, NY, 2001 and Dinarello *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley and Sons Inc., Hoboken, NJ, 2000]에 기술되어 있다. 항체 서열의 예시적 데이터베이스는 www.bioinf.org.uk/abs의 "Abysis" 웹사이트(영국 런던 소재의 유니버시티 컬리지 런던 생화학 및 분자 생물학부에서 에이.씨. 마틴(A.C. Martin)에 의해 유지됨) 및 문헌[Retter *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 33 (Database issue): D671 -D674 (2005)]에 기술

된 바와 같이 www.vbase2.org의 VBASE2 웹사이트에 기술되어 있고 이들을 통해 접근할 수 있다. 바람직하게는 서열은, 카바트, IMGT 및 단백질 데이터뱅크(PDB)로부터의 서열 데이터를 PDB로부터의 구조적 데이터와 통합하는 Abysis 데이터베이스를 사용하여 분석된다. 문헌[Dr. Andrew C. R. Martin's book chapter *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. In: *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg, ISBN-13: 978-3540413547, 또한 웹사이트 bioinforg.uk/abs 상에서 이용가능함)]을 참조한다. Abysis 데이터베이스 웹사이트는 본원의 교시에 따라 사용될 수 있는 CDR을 식별하기 위해 개발된 일반적인 규칙을 추가로 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 제시된 모든 CDR들은 카바트에 따른 Abysis 데이터베이스에 따라 유도된다.

[0161] 본 발명에 논의된 중쇄 불변 영역 아미노산 위치에 대해, 번호매김은 보고된 바에 의하면 서열분석된 제1 사람 IgG1이었던 골수종 단백질 Eu의 아미노산 서열을 기술하는 문헌[Edelman *et al.*, 1969, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63(1): 78-85]에 처음으로 기술된 Eu 지수에 따른 것이다. 에델만(Edelman)의 Eu 지수는 문헌[Kabat *et al.*, 1991](상기)에 또한 제시된다. 따라서, 중쇄의 맥락에서 용어 "카바트에 제시된 Eu 지수" 또는 "카바트의 Eu 지수"는 문헌[Kabat *et al.*, 1991](상기)에 제시된 에델만 등의 사람 IgG1 Eu 항체를 기초로 한 잔기 번호매김 시스템을 나타낸다. 경쇄 불변 영역 아미노산 서열에 사용된 번호매김 시스템은 유사하게 문헌[Kabat *et al.*, 1991]에 제시된다. 본 발명에 적합한 예시적인 카와 C_L 및 IgG1 중쇄 불변 영역 아미노산 서열은 첨부된 서열목록에서 서열번호 5 및 서열번호 6으로서 제시된다. 개시되어 있는 불변 영역 서열은 표준 분자 생물학 기술을 이용하여 개시되어 있는 중쇄 및 경쇄 가변 영역들과 연결되어 그 자체로서 사용되거나 본 발명의 항-DLL3 ADC에 도입될 수 있는 전장 항체를 제공할 수 있다.

[0162] 본 발명의 항체 또는 면역글로불린은 임의의 관련 결정인자를 특이적으로 인식하거나 임의의 관련 결정인자와 회합하는 항체로부터 생성될 수 있다. 본원에 사용된 "결정인자" 또는 "표적"은 특정 세포, 세포 집단 또는 조직과 식별가능하게 회합하거나 이들에서 또는 이들 상에서 특이적으로 발견되는 임의의 검출가능한 특징, 성질, 바이오마커 또는 인자를 의미한다. 결정인자 또는 표적은 성질상 형태적, 기능적 또는 생화학적일 수 있으며 바람직하게는 표현형이다. 소정의 바람직한 실시형태에서, 결정인자는 특정 세포 유형에 의해 또는 소정 조건 하의 세포(예를 들면, 세포 주기의 특정 지점 동안 또는 특정 적소에서의 세포)에 의해 상이하게 (differentially) 발현된(과발현 또는 저-발현된(under-expressed)) 단백질이다. 본 발명의 목적을 위해, 결정인자는 바람직하게는 이상 압 세포에서 상이하게 발현되고 DLL3 단백질, 또는 이의 스플라이스 변이체, 이소형 또는 패밀리 구성원 중 어느 것, 또는 특이적 도메인, 이의 영역 또는 에피토프를 포함할 수 있다. "항원", "면역원성 결정인자", "항원성 결정인자" 또는 "면역원"은 면역적격(immunocompetent) 동물에 도입될 때 면역 반응을 자극할 수 있고 면역 반응으로부터 생성된 항체에 의해 인식되는 임의의 단백질 또는 이의 임의의 단편, 영역, 도메인을 의미한다. 본원에 고려되는 결정인자의 존재 또는 부재는 세포, 세포 서브집단 또는 조직(예를 들면, 종양, 종양원성 세포 또는 CSC)을 식별하는데 사용될 수 있다.

[0163] 하기 실시예에 제시되는 바와 같이, 본 발명의 선택된 실시형태는 "공급원" 항체로 간주될 수 있는, DLL3에 면역특이적으로 결합하는 유린 항체를 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 발명에 의해 고려되는 항체는 이러한 "공급원" 항체로부터 공급원 항체의 불변 영역 또는 에피토프-결합 아미노산 서열의 임의적 변형을 통해 유도될 수 있다. 한 실시형태에서, 항체는 공급원 항체에서 선택된 아미노산이 결실, 돌연변이, 치환, 통합 또는 조합을 통해 변경되는 경우 공급원 항체로부터 "유도된다". 다른 실시형태에서, "유도된" 항체는 공급원 항체의 단편(예를 들면, 하나 이상의 CDR)이 억셉터 항체 서열과 조합되거나 이에 도입되어 유도 항체(예를 들면, 키메라 또는 사람화된 항체)를 제공하는 항체이다. 이들 "유도된"(예를 들면, 사람화된 또는 CDR-절편이식된) 항체는 각종 이유로, 예를 들면, 결정인자에 대한 친화도를 개선하기 위해; 세포 배양시 수율 및 생산을 개선하기 위해; 생체내 면역원성을 감소시키기 위해; 독성을 감소시키기 위해; 활성 모이어티의 접합을 용이하게 하기 위해; 또는 다특이적 항체를 생성하기 위해 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 이러한 항체는 또한 화학적 수단 또는 번역-후 변형에 의한 성숙 분자의 변형(예를 들면, 글리코실화 패턴 또는 페길화)을 통해 공급원 항체로부터 유도될 수 있다.

[0164] 도 6a 또는 도 6b에 제시되는 유린 가변 영역 아미노산 서열로부터 유도된 개시되어 있는 경쇄 및 중쇄 CDR들 중 어느 것은 억셉터 항체와 조합되거나 재배열되어 최적화된 항-사람 DLL3(예를 들면, 사람화된 또는 키메라) 항체를 제공할 수 있다. 즉, 도 6a에 제시되는 연속적 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 도 6b에 제시되는 연속적 중쇄 가변 영역 아미노산 서열로부터 유도되거나 얻어진 CDR들 중 하나 이상(중합하면 서열번호 21 내지 서열번호 387, 홀수)은 항-DLL3 항체에 도입될 수 있고, 몇몇의 실시형태에서는 하나 이상의 DLL3 이소형과 면역특이적으로 회합하는 CDR 절편이식된 항체 또는 사람화된 항체에 도입될 수 있다. 이러한 사람화된 항체의

"유도된" 경쇄 및 중쇄 가변 영역 아미노산 서열의 예는 또한 도 6a 및 도 6b(서열번호 389 내지 서열번호 407, 홀수)에 제시된다.

[0165] 2. 항체 생성 및 생산

[0166] 본 발명의 항체는 당해 분야에 공지되어 있는 각종 방법을 이용하여 생성될 수 있다.

[0167] A. 숙주 동물에서의 폴리클로날 항체의 생산

[0168] 각종 숙주 동물에서의 폴리클로날 항체의 생산은 당해 분야에 익히 공지되어 있다(예를 들면, 문헌[Harlow and Lane (Eds.) (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press; and Harlow et al. (1989) *Antibodies*, NY, Cold Spring Harbor Press]을 참조한다). 폴리클로날 항체를 생성하기 위해서, 면역손상된 동물을 항원성 단백질 또는 항원성 단백질을 포함하는 세포 또는 조직으로 면역접종한다. 일정 기간 후, 상기 동물을 채혈하거나 희생시킴으로써 폴리클로날 항체-함유 혈청을 수득한다. 혈청을 동물로부터 얻어진 형태로 사용할 수 있거나, 항체는 부분적으로 또는 완전히 정제하여 면역글로불린 분획 또는 균일한 항체 조제(homogeneous antibody preparation)를 제공할 수 있다.

[0169] 임의의 형태의 항원, 또는 항원을 함유하는 세포 또는 조직은, 결정인자에 대해 특이적인 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 용어 "항원"은 넓은 의미로 사용되고, 단일 에피토프, 다중 에피토프, 단일 또는 다중 도메인 또는 ECD를 포함하는 선택된 표적의 임의의 면역원성 단편 또는 결정인자를 포함할 수 있다. 항원은 단리된 전장 단백질, 세포 표면 단백질(예를 들면, 이들의 표면 상의 항원의 적어도 일부를 발현하는 세포로 면역접종함), 또는 가용성 단백질(예를 들면, 단백질의 ECD 부분만으로 면역접종함)일 수 있다. 항원은 유전적으로 변형된 세포에서 생산될 수 있다. 상기 언급된 항원들 중 임의의 것은 단독으로 또는 당해 분야에 공지되어 있는 하나 이상의 면역원성 항상 보조제와 조합하여 사용할 수 있다. 항원을 암호화하는 DNA는 게놈성이거나 비-게놈성(예를 들면, cDNA)일 수 있고, 면역원성 반응을 유발하기에 충분한 ECD의 적어도 일부를 암호화할 수 있다. 항원이 발현되는 세포를 형질전환하기 위해서 임의의 유전적 벡터를 사용할 수 있고, 이들은 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터, 플라스미드, 및 비-바이러스성 벡터, 예를 들면, 양이온성 지질이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0170] B. 모노클로날 항체

[0171] 한 실시형태에서, 본 발명은 모노클로날 항체의 사용을 고려한다. 당해 분야에 공지되어 있는 바와 같은 용어 "모노클로날 항체" 또는 "mAb"는 실질적으로 균일한 항체들의 집단으로부터 수득된 항체를 말하고, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는 최소 양으로 존재할 수 있는 가능한 돌연변이(예를 들면, 천연 발생 돌연변이)를 제외하고는 동일하다.

[0172] 모노클로날 항체는 하이브리도마, 재조합 기술, 파지 디스플레이 기술, 유전자이식(transgenic) 동물(예를 들면, 제노마우스(XenoMouse[®])) 또는 이들의 몇몇의 조합을 포함하는 당해 분야에 공지되어 있는 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 모노클로날 항체는 문헌[An, Zhigiang (ed.) *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*, John Wiley and Sons, 1st ed. 2009; Shire et. al. (eds.) *Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing*, Springer Science + Business Media LLC, 1st ed. 2010; Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988; Hammerling, et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell hybridoma* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)]에 보다 상세히 기술된 바와 같은 하이브리도마 및 생화학 및 유전자 조작 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 결정인자에 특이적으로 결합하는 다중 모노클로날 항체의 생산 후, 특히 효과적인 항체는 예를 들면, 결정인자에 대한 친화도에 기초하여 각종 스크리닝 프로세스를 통해 선택될 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 항체로는 에피토프 결합 서열이 추가로 변경되어 표적에 대한 친화도를 개선시키고, 세포 배양시 이의 생산을 개선시키고, 이의 생체내 면역원성을 감소시키고, 다특이적 항체를 생성시키는 항체 등이 포함된다. 모노클로날 항체 생산 및 스크리닝의 보다 상세한 설명은 하기에 그리고 첨부된 실시예에 제시된다.

[0173] C. 키메라 및 사람화된 항체

[0174] 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체는 적어도 2개의 상이한 종 또는 부류의 항체들로부터 공유결합적으로 연결된 단백질 분절들로부터 유도된 키메라 항체를 포함할 수 있다. 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유도된 항체 또는 특정 항체 부류 또는 아부류에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이고, 한편, 쇠(들)의 나머지는 다른 종으로부터 유도된 항체 또는 다른 항체 부류 또는 아부류

에 속하는 항체, 및 이러한 항체의 단편에서의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이다(U.S.P.N. 4,816,567; Morrison *et al.*, 1984, PMID: 6436822).

[0175] 한 실시형태에서, 키메라 항체는 뮤린 V_H 및 V_L 아미노산 서열 및 사람 공급원, 예를 들면, 하기 기술된 사람화된 항체로부터 유도된 불변 영역을 포함할 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 항체는 "CDR-절편이식"될 수 있고, 여기서, 항체는 특정 종으로부터 또는 특정 항체 부류 또는 아부류에 속하는 하나 이상의 CDR을 포함하고, 한편, 항체 쇄(들)의 나머지는 다른 종으로부터 또는 다른 항체 부류 또는 아부류에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이다. 사람에서 사용하기 위해, 선택된 설치류 CDR들, 예를 들면, 마우스 CDR들을, 사람 항체의 천연 발생 CDR들 중 하나 이상을 대체하여 사람 항체에 절편이식할 수 있다. 이들 작제물은 일반적으로 완전 강도(full strength) 항체 기능, 예를 들면, 보체 의존적 세포독성(CDC) 및 항체-의존적 세포-매개된 세포독성(ADCC)을 제공하는 한편 대상체에 의한 항체에 대한 원치 않는 면역 반응을 감소시키는 이점을 갖는다.

[0176] CDR-절편이식된 항체와 유사하게 "사람화된" 항체가 있다. 본원에 사용된 비-사람(예를 들면, 뮤린) 항체의 "사람화된" 형태는 하나 이상의 비-사람 면역글로불린으로부터 유도된 아미노산 서열을 포함하는 키메라 항체이다. 한 실시형태에서, 사람화된 항체는 수용자의 CDR로부터의 잔기가 비-사람 종(공여자 항체), 예를 들면, 마우스, 래트, 토끼 또는 비-사람 영장류의 하나 이상의 CDR들로부터의 잔기에 의해 대체되는 사람 면역글로불린(수용자 또는 억셉터 항체)이다. 소정의 바람직한 실시형태에서, 사람 면역글로불린의 가변 도메인에서의 하나 이상의 FR들에서의 잔기들은 공여자 항체로부터 상응하는 비-사람 잔기들로 대체되어 절편이식된 CDR(들)의 적절한 3차원 입체배치(configuration)의 유지를 돕고 이로써 친화도를 개선시킨다. 이는 "역 돌연변이"의 도입으로서도 나타낼 수 있다. 추가로, 사람화된 항체는, 예를 들면, 항체 성능을 추가로 개선시키기 위해 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기들을 포함할 수 있다.

[0177] 사람화된 항체에서 사용하기 위한 사람 서열을 결정하기 위해 다양한 공급원이 사용될 수 있다. 이러한 공급원은 사람 면역글로불린 가변 영역 서열의 종합적인 디렉토리[톰린슨(Tomlinson), I.A. 등(미국 캠브리지 소재의 단백질 공학 MRC 센터)에 의해 작성됨]를 제공하는, 예를 들면, 문헌[참조: Tomlinson, I. A. *et al.* (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798; Cook, G. P. *et al.* (1995) *Immunol. Today* 16: 237-242; Chothia, D. *et al.* (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817; 및 Tomlinson *et al.* (1995) *EMBO J* 14:4628-4638; the V-BASE directory (VBASE2 - Retter *et al.*, *Nucleic Acid Res.* 33: 671-674, 2005)]에 개시되어 있는 사람 생식선 서열; 또는, 예를 들면, U.S.P.N. 6,300,064에 기술된 컨센서스 사람 FR들을 포함한다.

[0178] CDR 절편이식 및 사람화된 항체는 예를 들면, U.S.P.N. 6,180,370 및 5,693,762에 기술되어 있다. 추가의 상세설명을 위해서는 예를 들면, 문헌[Jones *et al.*, 1986, PMID: 3713831] 및 U.S.P.N. 6,982,321 및 7,087,409를 참조한다.

[0179] 다른 방법은 예를 들면, U.S.P.N. 2005/0008625에 기술되어 있는 "휴머니어링(humaneering)"이라고 명명한다. 다른 실시형태에서, 비-사람 항체는 사람 T-세포 에피토프의 특이적 결실 또는 WO 98/52976 및 WO 00/34317에 개시되어 있는 방법에 의한 "탈면역화(deimmunization)"에 의해 변형될 수 있다.

[0180] 선택된 실시형태들에서, 사람화된 또는 CDR 절편이식된 항체 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 아미노산 잔기들의 적어도 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80%는 수용자 사람 서열의 것에 상응할 것이다. 다른 실시형태들에서, 사람화된 항체 가변 영역 잔기들의 적어도 83%, 85%, 87% 또는 90%는 수용자 사람 서열의 것과 상응할 것이다. 추가의 바람직한 실시형태에서, 각각의 사람화된 항체 가변 영역 잔기들의 95% 초과는 수용자 사람 서열의 것에 상응할 것이다.

[0181] D. 사람 항체

[0182] 다른 실시형태에서, 항체는 완전 사람 항체를 포함할 수 있다. 용어 "사람 항체"는, 사람에 의해 생성되고/되거나 하기 기술되는 사람 항체의 제조 기술들 중 어느 것을 사용하여 제조된 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체를 말한다.

[0183] 사람 항체는 당해 분야에 공지되어 있는 각종 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 한 실시형태에서, 재조합 사람 항체는 파지 디스플레이를 이용하여 제조된 재조합 조합적 항체 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 한 실시형태에서, 상기 라이브러리는, B-세포로부터 단리된 mRNA로부터 제조된 사람 VL 및 VH cDNA를 이용하여 생성된 scFv 파지 또는 효모 디스플레이 라이브러리이다.

- [0184] 사람 항체는 또한 사람 면역글로불린 유전자좌(locus)를, 내인성 면역글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전히 불활성화되어 사람 면역글로불린 유전자가 도입된 유전자이식 동물, 예를 들면, 마우스에 도입함으로써 제조될 수 있다. 챌린지(challenge)시, 사람 항체 생산은 관찰되고, 이는 유전자 재배열, 어셈블리 및 항체 레퍼토리를 포함하는 모든 양상에서 사람에서 관찰되는 것과 매우 유사하다. 이러한 접근법은 예를 들면, U.S.P.N. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016, 및 제노마우스 기술에 관한 U.S.P.N. 6,075,181 및 6,150,584; 및 문헌[Lonberg and Huszar, 1995, PMID: 7494109]에 기술된다. 대안으로, 사람 항체는 표적 항원에 대해 지시된 항체를 생산하는 사람 B 림프구의 불멸화를 통해 제조될 수 있다(이러한 B 림프구는 신생물형성 장애를 앓고 있는 개체로부터 회수될 수 있거나 시험관내에서 면역접종될 수 있다). 예를 들면, 문헌[Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner *et al.*, 1991, PMID: 2051030; 및 U.S.P.N. 5,750,373]을 참조한다.
- [0185] E. 항체의 재조합적 생산
- [0186] 항체 및 이의 단편은 항체 생산성 세포로부터 수득된 유전적 물질 및 재조합 기술을 사용하여 생산되고 변형될 수 있다(예를 들면, 문헌[Berger and Kimmel, *Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology* vol. 152 Academic Press, Inc., San Diego, CA; Sambrook and Russell (Eds.) (2000) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3rd Ed.), NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel *et al.* (2002) *Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley, John & Sons, Inc.; 및 U.S.P.N. 7,709,611]을 참조한다).
- [0187] 보다 구체적으로는, 본 발명의 다른 양상은 본 발명의 항체를 암호화하는 핵산 분자에 관한 것이다. 핵산은 전체 세포에, 세포 용해물에, 또는 부분적으로 정제되거나 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 알칼리성/SDS 처리, CsCl 밴딩, 컬럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동 및 당해 분야에 익히 공지되어 있는 다른 기술을 포함하는 표준 기술에 의해 기타 세포 구성성분 또는 기타 오염물질, 예를 들면, 기타 세포성 핵산 또는 단백질로부터 정제되는 경우 "단리되거나" 또는 "실질적으로 순수하게 된다". 본 발명의 핵산은, 예를 들면, DNA 또는 RNA일 수 있고, 인트론 서열을 함유하거나 함유하지 않을 수 있다. 본원에 사용된 용어 "핵산"은 단일-가닥이거나 이중-가닥인지에 관계없이 게놈성 DNA, cDNA, RNA 및 이의 인공적 변이체(예를 들면, 펩타이드 핵산)를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 핵산은 cDNA 분자이다.
- [0188] 본 발명의 핵산은 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 수득될 수 있다. 하이브리도마(예를 들면, 하기 추가로 기술되는 바와 같이 사람 면역글로불린 유전자를 갖는 유전자이식 마우스로부터 제조된 하이브리도마)에 의해 발현된 항체의 경우, 하이브리도마에 의해 제조된 항체의 경쇄 및 중쇄를 암호화하는 cDNA는 표준 PCR 증폭 또는 cDNA 클로닝 기술에 의해 수득될 수 있다. (예를 들면, 파지 디스플레이 기술을 사용하여) 면역글로불린 유전자 라이브러리로부터 수득된 항체의 경우, 항체를 암호화하는 핵산은 라이브러리로부터 회수될 수 있다.
- [0189] 일단 VH 및 VL 분절을 암호화하는 DNA 단편이 수득되면, 이들 DNA 단편은, 예를 들면, 가변 영역 유전자를 전장 항체쇄 유전자로, Fab 단편 유전자로 또는 scFv 유전자로 전환시키기 위해 표준 재조합 DNA 기술을 사용하여 추가로 조작될 수 있다. 이들 조작에서, VL- 또는 VH-암호화 DNA 단편은 다른 단백질, 예를 들면, 항체 불변 영역 또는 가요성 링커를 암호화하는 다른 DNA 단편에 작동적으로(operatively) 링크된다. 이와 관련하여 사용된 용어 "작동적으로 링크된"은 2개의 DNA 단편이 연결되어 상기 2개의 DNA 단편에 의해 암호화된 아미노산 서열이 프레임내(in-frame)에 유지됨을 의미한다.
- [0190] VH 영역을 암호화하는 단리된 DNA는, VH-암호화 DNA를 중쇄 불변 영역(CH1, CH2 및 CH3)을 암호화하는 다른 DNA 분자에 작동적으로 링크시킴으로써 전장 중쇄 유전자로 전환될 수 있다. 사람 중쇄 불변 영역 유전자의 서열은 당해 분야에 공지되어 있고(예를 들면, 문헌[Kabat, E. A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]을 참조한다), 이들 영역을 포함하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM 또는 IgD 불변 영역일 수 있지만, 가장 바람직하게는 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 하기 보다 상세하게 논의되는 바와 같이, 본원의 교시에 적합한 예시의 IgG1 불변 영역은 첨부된 서열목록에서 서열번호 6에 제시된다. Fab 단편 중쇄 유전자의 경우, VH-암호화 DNA는 중쇄 CH1 불변 영역만을 암호화하는 다른 DNA 분자에 작동적으로 링크될 수 있다.
- [0191] VL 영역을 암호화하는 단리된 DNA는 VL-암호화 DNA를 경쇄 불변 영역, CL을 암호화하는 다른 DNA 분자에 작동적으로 링크시킴으로써 전장 경쇄 유전자(및 Fab 경쇄 유전자)로 전환될 수 있다. 사람 경쇄 불변 영역 유전자의

서열은 당해 분야에 공지되어 있고(예를 들면, 문헌[Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]을 참조한다), 이들 영역을 포함하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 획득될 수 있다. 경쇄 불변 영역은 카파 또는 람다 불변 영역일 수 있지만, 가장 바람직하게는 카파 불변 영역이다. 이러한 양상에서, 예시의 적합한 카파 경쇄 불변 영역은 침부된 서열목록에서 서열번호 5로서 제시된다.

[0192] 본 발명은 또한 프로모터에 작동가능하게 링크될 수 있는, 상기 기술된 이러한 핵산을 포함하는 벡터(예를 들면, WO 86/05807; WO 89/01036; 및 U.S.P.N. 5,122,464를 참조한다); 및 진핵생물 분비 경로의 다른 전사 조절 및 프로세싱 제어 요소를 제공한다. 본 발명은 또한 이들 벡터 및 숙주-발현 시스템을 갖는 숙주 세포를 제공한다. 본원에 사용된 용어 "숙주-발현 시스템"은 본 발명의 핵산 또는 폴리펩타이드 및 항체 중 어느 하나를 생성하도록 조작될 수 있는 임의의 종류의 세포 시스템을 포함한다. 이러한 숙주-발현 시스템은 재조합 박테리오파지 DNA 또는 플라스미드 DNA에 의해 형질전환(transformation)되거나 형질감염(transfection)된 미생물(예를 들면, *이. 콜라이(E. coli)* 또는 *비. 서브틸리스(B. subtilis)*); 재조합 효모 발현 벡터에 의해 형질감염된 효모(예를 들면, *사카로마이세스(Saccharomyces)*); 또는 포유동물 세포 또는 바이러스의 게놈으로부터 유도된 프로모터(예를 들면, 아데노바이러스 후기 프로모터)를 함유하는 재조합 발현 작제물을 갖는 포유동물 세포(예를 들면, COS, CHO-S, HEK-293T, 3T3 세포)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 숙주 세포는 2개의 발현 벡터, 예를 들면, 중쇄 유도된 폴리펩타이드를 암호화하는 제1 벡터 및 경쇄 유도된 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 벡터에 의해 공동-형질감염될 수 있다.

[0193] 포유동물 세포를 형질전환시키는 방법은 당해 분야에 익히 공지되어 있다. 예를 들면, U.S.P.N. 4,399,216, 4,912,040, 4,740,461, 및 4,959,455를 참조한다. 숙주 세포는 또한 다양한 특성을 갖는 항원 결합 분자(예를 들면, 변형된 글리코폼(glycoform) 또는 GnTIII 활성을 갖는 단백질)의 생산을 가능하게 하도록 조작될 수 있다.

[0194] 장기간 동안, 발현이 안정한 재조합 단백질의 고-수율 생산이 바람직하다. 따라서, 선택된 항체를 안정하게 발현시키는 세포주는 당해 분야에 인식된 표준 기술을 사용하여 조작될 수 있고, 이는 본 발명의 일부를 형성한다. 숙주 세포는, 바이러스 복제 기원을 함유하는 발현 벡터를 사용하기보다는, 적절한 발현 제어 요소(예를 들면, 프로모터 또는 인핸서 서열, 전사 종결인자, 폴리아데닐화 부위 등) 및 선택가능한 마커에 의해 제어되는 DNA에 의해 형질전환될 수 있다. 소정 조건 하에 발현을 향상시키기 위한 효과적인 접근법을 제공하는 글루타민 합성효소 유전자 발현 시스템(GS 시스템)을 포함하는 당해 분야에 익히 공지되어 있는 임의의 선택 시스템이 사용될 수 있다. GS 시스템은 EP 0 216 846, EP 0 256 055, EP 0 323 997 및 EP 0 338 841 및 U.S.P.N. 5,591,639 및 5,879,936과 관련하여 전부 또는 부분적으로 논의된다. 안정한 세포주의 개발을 위한 다른 바람직한 발현 시스템은 프리덤(Freedom™) CHO-S 키트(라이프 테크놀로지스(Life Technologies))이다.

[0195] 일단 본 발명의 항체가 재조합 발현 또는 개시되어 있는 기술의 임의의 다른 방법에 의해 생산되었으면, 당해 분야에 공지되어 있는 방법에 의해 정제되거나 단리될 수 있으며, 이는 본 발명의 항체가 이의 천연 환경으로부터 식별 및 분리되고/되거나 회수되며 항체에 대한 진단학적 또는 치료학적 용도를 방해할 오염물질로부터 분리됨을 의미한다. 단리된 항체는 재조합 세포 내에서 제자리에 항체를 포함한다.

[0196] 이들 단리된 제제는 당해 분야에 인식된 다양한 기술, 예를 들면, 이온 교환 및 크기 배제 크로마토그래피, 투석, 정용여과(diafiltration), 및 친화성 크로마토그래피, 특히, 단백질 A 또는 단백질 G 친화성 크로마토그래피를 사용하여 정제될 수 있다.

[0197] F. 생산-후 선택

[0198] 획득된 방법에 관계없이, 항체-생산성 세포(예를 들면, 하이브리도마, 효모 콜로니 등)은 선택되고, 클로닝되고, 예를 들면, 강한 성장, 높은 항체 생산 및 목적하는 항원에 대한 높은 친화도와 같은 바람직한 항체 특성을 포함하는 바람직한 특성들에 대해 추가로 스크리닝될 수 있다. 하이브리도마는 세포 배양물의 시험관내에서 또는 동계(syngeneic) 면역손상된 동물의 생체내에서 확대될 수 있다. 하이브리도마 및/또는 콜로니를 선택하고, 클로닝하고, 확대시키는 방법은 당해 분야 숙련자들에게 익히 공지되어 있다. 일단 바람직한 항체가 식별되면, 관련 유전적 물질은 통상의 당해 분야-인식되어 있는 분자 생물학 및 생화학 기술을 이용하여 단리되고, 조작되고, 발현될 수 있다.

[0199] 나이브(naive) 라이브러리에 의해 생성된 항체(천연 또는 합성 중 하나)는 중간 정도의 친화도(약 10⁶ 내지

$10^7 M^{-1}$ 의 K_d)일 수 있다. 친화도를 향상시키기 위해서, 친화성 성숙은 (예를 들면, 오류-경향성(error-prone) 폴리머라제를 이용하여 시험관내 무작위 돌연변이를 도입함으로써) 항체 라이브러리를 작제하고 (예를 들면, 파지 또는 효모 디스플레이를 사용함으로써) 이들 2차 라이브러리들로부터 항원에 대한 높은 친화도를 갖는 항체를 재선택함으로써 시험관내에서 모방될 수 있다. WO 9607754는 면역글로불린 경쇄의 CDR에 돌연변이유발을 유도하여 경쇄 유전자 라이브러리를 생성하기 위한 방법을 기술한다.

[0200] 사람 조합적 항체 또는 scFv 단편의 라이브러리가 파지 또는 효모 상에서 합성되고, 라이브러리는 목적하는 항원 또는 이의 항체-결합부로 스크리닝하고, 항원에 결합하는 파지 또는 효모가 단리되며, 이로부터 당업자는 항체 또는 면역활성 단편을 수득할 수 있는 파지 또는 효모 디스플레이(Vaughan et al., 1996, PMID: 9630891; Sheets et al., 1998, PMID: 9600934; Boder et al., 1997, PMID: 9181578; Pepper et al., 2008, PMID: 18336206)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 각종 기술은 항체를 선택하는데 사용될 수 있다. 파지 또는 효모 디스플레이 라이브러리를 생성하기 위한 키트는 상업적으로 입수가 가능하다. 또한, 항체 디스플레이 라이브러리를 생성하고 스크리닝하는데 사용될 수 있는 다른 방법 및 시약도 존재한다(U.S.P.N. 5,223,409; WO 92/18619, WO 91/17271, WO 92/20791, WO 92/15679, WO 93/01288, WO 92/01047, WO 92/09690; 및 문헌[Barbas et al., 1991, PMID: 1896445]를 참조한다). 이러한 기술은 이롭게도 많은 수의 후보 항체를 스크리닝할 수 있게 하고, (예를 들면, 재조합 셔플링(shuffling)에 의해) 상대적으로 용이한 서열의 조작을 제공한다.

[0201] VII. 항체 유도체

[0202] 1. Fc 영역의 변형

[0203] 본원에 기술되는 개시되어 있는 항체의 가변 영역에의 각종 변형에 추가하여, 항체는 또한 Fc 영역의 결실, 치환 또는 변형을 포함할 수 있다. 각종 아미노산 잔기 치환, 돌연변이 및/또는 변형은, 항체의 소정 특성을 이롭게 향상시킬 수 있는 바람직한 특성을 갖는 화합물을 초래할 수 있다. 이러한 특성으로는 약동학, 증가된 혈청 반감기, 증가된 결합 친화도 또는 특이성, 감소된 면역원성, 증가된 생산, Fc 수용체에의 변경된 Fc 리간드 결합, 향상된 ADCC 또는 CDC, 변경된 글리코실화, 증가된 식세포작용; 및/또는 세포 표면 수용체(예를 들면, B 세포 수용체)의 하향 조절이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 예를 들면, 문헌[Ravetch and Kinet, 1991, PMID: 1910686; Capel et al., 1994, PMID: 8069524; de Haas et al., 1995, PMID: 7561440; WO 97/34631; WO 04/029207; 및 U.S.P.N. 6,737,056 및 2003/0190311]을 참조한다.

[0204] 2. 변경된 글리코실화

[0205] 본 발명의 실시형태는 예를 들면, Fc 도메인 상에 변형된 글리코실화를 포함하는 항체이다(예를 들면, 문헌 [Shields, et al., 2002, PMID: 11986321]. 조작된 글리코폼(예를 들면, 저푸코실화된 항체)은, 이펙터 기능의 향상 또는 감소, 표적에 대한 항체의 친화도 증가 또는 항체의 생산 촉진을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 다양한 목적에 유용할 수 있다. 감소된 이펙터 기능이 소망되는 소정 실시형태에서, 분자는 무글리코실화(aglycosylated) 형태를 발현하도록 조작될 수 있다. 하나 이상의 가변 영역 FR 글리코실화 부위의 제거를 초래할 수 있는 아미노산 치환은 익히 공지되어 있다(예를 들면, U.S.P.N. 5,714,350 및 6,350,861을 참조한다). 조작된 글리코폼은 당해 분야 숙련자에게 공지되어 있는 임의의 방법에 의해, 예를 들면, 재조합 기술, 예를 들면, 하나 이상의 효소(예를 들면, N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III(GnTIII))의 공동-발현 또는 발현-후 변형을 사용함으로써 생성될 수 있다(예를 들면, WO 2012/117002를 참조한다).

[0206] 3. 다가 항체

[0207] 개시되어 있는 항체 또는 항체 단편은 1가 또는 다가일 수 있다. 1가의 항체는 단일 결합 부위를 갖고, 반면, 다가 항체(예를 들면, 2가 또는 3가)는 1개 초과 표적 또는 항원 결합 부위를 포함한다. 각각의 경우에, 결합 부위들 중 적어도 하나는 표적과 관련된 에피토프, 모티프 또는 도메인을 포함할 것이다. 다가 항체는 원하는 표적 분자의 상이한 에피토프 또는 항원성 결정인자에 면역특이적으로 결합할 수 있거나, 한 실시형태에서, 2가의 항체는 상이한 구조, 예를 들면, 이중성 폴리펩타이드 또는 고체 지지체 물질 상의 표적 및 이중성 에피토프 둘 다에 면역특이적으로 결합할 수 있다. 추가의 실시형태에서, "이중접합체" 항체는 다중 항체를 포함하고, 여기서, 예를 들면, 이중접합체의 항체들 중 하나는 아비딘에 커플링될 수 있고, 다른 하나는 비오틴에 커플링될 수 있다. 이특이적 및 다른 다가 항체 및 이들의 생산에 대한 추가의 논의를 위해, 예를 들면, 문헌 [U.S.P.N. 2009/0130105, 2009/0155255; WO 94/04690; Suresh et al., 1986, PMID: 3724461; 및 WO 96/27011]을 참조한다.

[0208] 4. 상동 단백질 및 핵산

[0209] 본원에서는 본 발명의 폴리펩타이드들에 대해 "서열 동일성", "서열 유사성" 또는 "서열 상동성"을 나타내는 소정의 폴리펩타이드(예를 들면, 항원 또는 항체)들이 고려된다. "상동성" 폴리펩타이드는 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%의 서열 동일성을 나타낼 수 있다. 다른 실시형태에서, "상동성" 폴리펩타이드는 93%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 나타낼 수 있다. 이러한 동일성, 유사성 또는 상동성은 각종 서열 분석 소프트웨어 프로그램, 예를 들면, BLAST Gap, Bestfit 또는 FASTA를 이용하여 측정할 수 있다.

[0210] 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환에 의해 또는 비-보존적 아미노산 치환에 의해 상이할 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성(예를 들면, 전하 또는 소수성)을 지닌 측쇄를 갖는 다른 아미노산 잔기에 의해 치환된 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 실질적으로 단백질의 기능적 특성을 변화시키지 않을 것이다. 2개 이상의 아미노산 서열이 보존적 치환에 의해 서로 상이한 경우에, 서열 동일성 백분율 또는 유사성 정도는 상향 조정되어 치환의 보존적 특성에 대해 교정될 수 있다. 비-보존적 아미노산으로의 치환이 존재하는 경우, 바람직한 실시형태에서, 서열 동일성을 나타내는 폴리펩타이드는 본 발명의 폴리펩타이드(예를 들면, 항체)의 원하는 기능 또는 활성을 보유할 것이다.

[0211] 또한, 본원에서는 본 발명의 핵산에 대해 "서열 동일성", "서열 유사성" 또는 "서열 상동성"을 나타내는 핵산도 고려된다. "상동성 서열"은 적어도 약 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%의 서열 동일성을 나타내는 핵산 분자의 서열을 의미한다. 다른 실시형태에서, 핵산의 "상동성 서열"은 참조 핵산에 대해 93%, 95% 또는 98%의 서열 동일성을 나타낼 수 있다.

[0212] VIII. 항체의 특성

[0213] 개시되어 있는 항체는 소정의 특성을 나타낼 수 있고, 이는 스크리닝되거나; 항체-생산성 동물을 특정 항원으로 면역접종함으로써 부여되거나; 또는 상기 기술된 바와 같은 재조합 유전학적 기술을 통해 조작되어, 친화도, 약동학, 안전성 프로파일 등과 같은 소정의 바람직한 특성을 향상시키거나 개선할 수 있다.

[0214] 1. 내재화, 중화 및 고갈(Depleting) 항체

[0215] 특히 바람직한 실시형태에서, 항체는 내재화 항체를 포함할 수 있어 항체는 결정인자에 결합할 것이고, 종양원성 세포를 포함하는 이상 세포에 (임의의 접합된 약제학적 활성 모이어티와 함께) 내재화될 것이다. 내재화는 시험관내에서 또는 생체내에서 발생할 수 있다. 치료학적 적용을 위해, 내재화는 바람직하게는 이를 필요로 하는 대상체의 생체내에서 발생할 것이다. 내재화된 항체 분자의 수는 항원-발현 세포, 특히 항원-발현 종양원성 세포를 사멸시키기에 충분할 수 있다. 항체 또는 소정 예에서는 항체 약물 접합체의 효력에 따르면, 세포에의 단일 항체 분자의 흡수는 항체가 결합하는 표적 세포를 사멸시키기에 충분할 수 있다. 포유동물 세포에의 결합 시 항체가 내재화되는지의 여부는 문헌[U.S.P.N. 7,619,068]에 기술된 것을 포함하는 각종 검정에 의해 측정될 수 있다.

[0216] 다른 선택된 실시형태에서, 본 발명의 항체는 "길항제" 또는 "중화" 항체일 수 있고, 이는 항체가, 결정인자와 회합하여 상기 결정인자의 활성을, 직접적으로 또는 리간드 또는 수용체와 같은 결합 파트너와 결정인자의 회합을 방지하여 이에 의해 분자의 상호작용으로부터 초래될 수 있는 생물학적 반응을 간섭함으로써 차단하거나 억제할 수 있음을 의미한다. 과량의 항체가 결정인자에 결합된 결합 파트너의 양을, 예를 들면, 표적 분자 활성에 의해 측정시 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 그 이상만큼 감소시키는 경우에, 중화 또는 길항제 항체는 실질적으로 결정인자의 리간드 또는 기질에의 결정인자의 결합을 억제할 것이다. 변형된 활성은 당해 분야에 인식된 기술을 사용하여 직접 측정될 수 있거나 변경된 활성이 다운스트림(downstream)(예를 들면, 종양발생 또는 세포 생존)에 미치는 영향에 의해 측정될 수 있다.

[0217] 추가의 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 항체 또는 항체 약물 접합체는 "고갈" 항체일 것이고, 이는 항체가 세포 표면 상의 또는 세포 표면 근처의 결정인자와 회합될 것이고 (예를 들면, CDC, ADCC 또는 세포독성제의 도입에 의해) 해당 세포의 사멸 또는 제거를 유도할 것임을 의미한다. 바람직하게, 고갈 항체는 정의된 세포 집단, 예를 들면, DLL3 발현 종양 세포에서 결정인자를 발현하는 세포의 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99%를 무능화시키거나 제거할 수 있을 것이다. 몇몇의 실시형태에서, 세포 집단은 단리된 종양원성 세포를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 세포 집단은 전체 종양 샘플 또는 종양원성 세포를 포함하는 이중성 종양 추출물을 포함할 수 있다. 표준 생화학 기술은 종양 세포의 고갈을 모니터링하고 정량하는데 사용될 수 있다.

[0218] 2. 결합 친화도

[0219] 본원에는 특정 결정인자, 예를 들면, DLL3에 대해 높은 결합 친화도를 갖는 항체가 개시된다. 용어 " K_D "는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 상수 또는 걸보기 친화도를 말한다. 본 발명의 항체는 해리 상수 $K_D(k_{off}/k_{on})$ 가 $10^{-7}M$ 이하일 때 이의 표적 항원과 면역특이적으로 결합할 수 있다. 항체는 K_D 가 $5 \times 10^{-9}M$ 이하일 때 높은 친화도로, 그리고 K_D 가 $5 \times 10^{-10}M$ 이하일 때 매우 높은 친화도로 항원에 특이적으로 결합한다. 본 발명의 한 실시형태에서, 항체는 $10^{-9}M$ 이하의 K_D 및 약 $1 \times 10^{-4}/\text{초}$ 의 오프-속도(off-rate)를 갖는다. 본 발명의 한 실시형태에서, 오프-속도는 $1 \times 10^{-5}/\text{초}$ 미만이다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항체는 약 $10^{-7}M$ 내지 $10^{-10}M$ 의 K_D 로 결정인자에 결합할 것이고, 또 다른 실시형태에서, 항체는 $2 \times 10^{-10}M$ 이하의 K_D 로 결합할 것이다. 본 발명의 또 다른 선택된 실시형태는 $10^{-6}M$ 미만, $5 \times 10^{-6}M$ 미만, $10^{-7}M$ 미만, $5 \times 10^{-7}M$ 미만, $10^{-8}M$ 미만, $5 \times 10^{-8}M$ 미만, $10^{-9}M$ 미만, $5 \times 10^{-9}M$ 미만, $10^{-10}M$ 미만, $5 \times 10^{-10}M$ 미만, $10^{-11}M$ 미만, $5 \times 10^{-11}M$ 미만, $10^{-12}M$ 미만, $5 \times 10^{-12}M$ 미만, $10^{-13}M$ 미만, $5 \times 10^{-13}M$ 미만, $10^{-14}M$ 미만, $5 \times 10^{-14}M$ 미만, $10^{-15}M$ 미만 또는 $5 \times 10^{-15}M$ 미만의 $K_D(k_{off}/k_{on})$ 를 갖는 항체를 포함한다.

[0220] 소정 실시형태에서, 결정인자, 예를 들면, DLL3에 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체는 적어도 $10^5 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $2 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $10^6 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $10^7 M^{-1} s^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}$ 또는 적어도 $10^8 M^{-1} s^{-1}$ 의 회합 속도 상수 또는 k_{on} (또는 k_a) 속도 (항체 + 항원 $(Ag)_{on}^k \leftarrow$ 항체-Ag)를 가질 수 있다.

[0221] 다른 실시형태에서, 결정인자, 예를 들면, DLL3에 면역특이적으로 결합하는 본 발명의 항체는 $10^{-1} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-1} s^{-1}$ 미만, $10^{-2} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-2} s^{-1}$ 미만, $10^{-3} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-3} s^{-1}$ 미만, $10^{-4} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ 미만, $10^{-5} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-5} s^{-1}$ 미만, $10^{-6} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-6} s^{-1}$ 미만, $10^{-7} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-7} s^{-1}$ 미만, $10^{-8} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-8} s^{-1}$ 미만, $10^{-9} s^{-1}$ 미만, $5 \times 10^{-9} s^{-1}$ 미만 또는 $10^{-10} s^{-1}$ 미만의 해리 속도 상수 또는 k_{off} (또는 k_d) 속도 (항체 + 항원 $(Ag)_{off}^k \leftarrow$ 항체-Ag)를 가질 수 있다.

[0222] 결합 친화도는 당해 분야에 공지되어 있는 각종 기술, 예를 들면, 표면 플라즈몬 공명, 바이오-층 간섭측정법 (bio-layer interferometry), 이중 편파 간섭측정법(dual polarization interferometry), 정적 광 산란법, 동적 광 산란법, 등은 적정 열량측정법, ELISA, 분석적 초원심분리, 및 유동 세포측정법을 이용하여 측정할 수 있다.

[0223] 3. 빈닝(Binning) 및 에피토프 맵핑

[0224] 본원에 개시된 항체는 이들이 회합하는 별개의 에피토프의 관점에서 특성확인될 수 있다. "에피토프"는 항체 또는 면역활성 단편이 특이적으로 결합하는 결정인자의 부분(들)이다. 면역특이적 결합은 상기 기술된 바와 같이 결합 친화도에 기초하여 또는 (예를 들면, 경쟁 검정에서) 단백질 및/또는 거대분자의 복합 혼합물 중의 항체 또는 이의 표적 항원에 의한 우선적 인식에 의해 확인되고 정의될 수 있다. "선형 에피토프"는 항체의 면역특이적 결합을 가능하게 하는 항원에서의 연속한 아미노산들로 이루어진다. 선형 에피토프에 우선적으로 결합하는 능력은 전형적으로 항원이 변성된 경우라도 유지된다. 역으로, "입체배좌 에피토프("conformational epitope)"는 일반적으로 항원의 아미노산 서열에 비-연속적 아미노산들을 포함하지만, 항원의 2차, 3차 또는 4차 구조에 관해서는 단일 항체에 의해 동시에 결합하기에 서로 충분히 물리적으로 가깝다. 입체배좌 에피토프를 갖는 항원이 변성되는 경우, 항체는 더 이상 항원을 인식하지 않을 것이다. 에피토프는 전형적으로 고유한 공간 입체배좌 내에 적어도 3개, 보다 일반적으로는 적어도 5개 또는 8개 내지 10개 또는 12개 내지 20개의 아미노산들을 포함한다.

[0225] 또한, 본 발명의 항체가 속하는 그룹 또는 "빈(bin)"의 관점에서 본 발명의 항체를 특성확인할 수 있다. "빈닝(binning)"은 면역원성 결정인자에 동시에 결합할 수 있는 항체들의 쌍을 식별하고, 이에 의해 결합을 위해 "경쟁하는" 항체를 식별하기 위한 경쟁적 항체 결합 검정의 사용을 말한다. 경쟁하는 항체는, 시험되는 항체 또는 면역학적 기능성 단편이 공통의 항원에의 참조 항체의 특이적 결합을 방지하거나 억제하는 검정에 의해 결정될 수 있다. 시험 항체 및 참조 항체 둘 다가 동일한 에피토프를 갖거나, 이들이 오버랩핑(overlapping) 에피토프

를 가질 수 있거나, 또는 이들이 서로 입체구조적으로 근접한 에피토프들을 가질 수 있으므로, 시험 항체는 참조 항체의 결합을 방지하거나 억제할 수 있다. 경쟁 실험을 수행함으로써 하나의 항체가 다른 항체 또는 항체 단편과 "경쟁하는"지를 측정할 수 있다. 이러한 경쟁 실험은 단리된 항체로 또는 세포 배양물(예를 들면, 하이브리도마) 상정액으로 수행할 수 있다. 각각의 빈들에의 항체의 경험적 배정은 특정 빈에 항체의 치료학적, 진단학적 또는 시약 잠재력의 지표일 수 있는 정보를 제공할 수 있다.

[0226] 경쟁 검정이 기초하고 본원에서 고려되는 하나의 일반적인 원칙은, 정제된 항원(또는 항원을 과발현하는 세포)이 표면 상에 코팅된 검정을 포함한다. 표지되지 않은 참조 항체는 포화 조건 하에 코팅된 표면 상에 노출된다. 동일한 코팅된 표면에 대해 경쟁하거나 결합하는 제2 표지된 시험 항체의 능력은 각종 당해 분야 인식된 기술, 예를 들면, 웨스턴 블롯, 방사성 면역검정, 효소 링크된 면역흡착 검정(ELISA), "샌드위치" 면역검정, 면역침전 검정, 침전 반응, 겔 확산 침강소 반응, 면역확산 검정, 응집반응 검정, 보체-고정 검정, 면역방사계측 검정, 형광성 면역검정 및 단백질 A 면역검정과 같은 면역검정을 이용하여 측정된다. 이러한 면역검정은 일상적이고 당해 분야에 익히 공지되어 있다(문헌[Ausubel et al, eds, (1994) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York]을 참조한다). 추가로, 교차-차단 검정을 사용할 수 있다(예를 들면, 문헌[WO 2003/48731; 및 Harlow et al. (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane]을 참조한다).

[0227] 경쟁적 억제(및 이에 따른 "빈")를 측정하기 위해 사용되는 다른 기술로는 BIAcore™ 2000 시스템(GE Healthcare)를 이용한 표면 플라즈몬 공명; 예를 들면, ForteBio® Octet RED(ForteBio)를 이용한 바이오-층 간섭측정법; 또는 예를 들면, FACSCanto II(BD Biosciences) 또는 멀티플렉스 LUMINEX™ 검출 검정(Luminex)를 이용한 유동 세포측정법이 포함된다.

[0228] "표면 플라즈몬 공명"은 바이오센서 매트릭스 내의 단백질 농도 변경의 검출에 의한 실시간 특이적 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학적 현상을 말한다. Luminex는 비드(bead)를 이용하여 결합이 시험되는 것에 대해 항원을 고정화하는 비드-기반 면역검정이다. 100개 이하의 유형의 비드를 동시에 분석하는 Luminex의 능력은 거의 한정되지 않는 항원 및/또는 항체 표면 제공하고, 이는 바이오센서 검정에 비하여 항체 에피토프 프로파일링에 있어서 향상된 처리율(throughput) 및 해상도를 초래한다.

[0229] 한 실시형태에서, 시험 항체가 결합에 대해 참조 항체와 "경쟁하는"지를 측정하는데 사용될 수 있는 기술은, 2개의 표면: 바이오센서 팁 상에 고정화된 단백질의 층, 및 내부 간섭층으로부터 반사된 백색광의 간섭 패턴을 분석하는 광학적 분석 기술인 "바이오-층 간섭측정법"이다. 바이오센서 팁에 결합된 분자 수의 임의의 변화는 실시간으로 측정될 수 있는 간섭 패턴에서의 시프트(shift)를 야기한다. 이러한 바이오층 간섭측정 검정은 ForteBio® Octet RED 기기를 이용하여 하기와 같이 수행할 수 있다. 참조 항체(Ab1)는 항-마우스 포획 칩 상에 포획되고, 이어서, 고농도의 비-결합 항체가 칩을 차단하는데 사용되고 기저선이 수집된다. 이어서, 단량체성 재조합 표적 단백질이 특이적 항체(Ab1)에 의해 포획되고, 팁은 대조군으로서의 동일한 항체(Ab1)를 갖는 웰에 또는 상이한 시험 항체(Ab2)를 갖는 웰에 침지된다. 대조군 Ab1과의 결합 수준의 비교에 의해 측정시 추가의 결합이 발생하지 않는 경우, 이어서, Ab1 및 Ab2는 "경쟁하는" 항체인 것으로 측정된다. Ab2와의 추가의 결합이 관찰되는 경우, 이어서, Ab1 및 Ab2는 서로 경쟁하지 않는 것으로 측정된다. 이러한 프로세스는 고유한 빈을 제시하는 96-웰 플레이트에서의 항체의 전체 열을 이용하여 고유한 항체의 대형 라이브러리를 스크리닝하도록 확대될 수 있다.

[0230] 바람직한 실시형태에서, 시험 항체는, 참조 항체가 공통 항원에 대한 목적하는 항체의 특이적 결합을 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75% 만큼 억제하는 경우에 참조 항체와 경쟁할 것이다. 다른 실시형태에서, 결합은 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 97% 또는 그 이상만큼 억제된다.

[0231] 일단 경쟁 항체의 그룹을 포함하는 빈이 결정되었으면, 추가의 특성확인을 수행하여 항체의 그룹이 결합하는 항원 상의 특정 도메인 또는 에피토프를 측정할 수 있다. 도메인-수준 에피토프 맵핑은 문헌[Cochran et al., 2004, PMID: 15099763]에 기술되어 있는 프로토콜의 변형을 이용하여 수행할 수 있다. 미세 에피토프 맵핑은, 항체가 결합하는 결정인자의 에피토프를 포함하는 항원 상의 특정 아미노산을 측정하는 프로세스이다.

[0232] 소정 실시형태에서, 미세 에피토프 맵핑은 파지 또는 효모 디스플레이를 이용하여 수행할 수 있다. 다른 적합한 에피토프 맵핑 기술로는 알라닌 스캐닝 돌연변이체, 펩타이드 블롯(Reineke, 2004, PMID: 14970513), 또는 펩타이드 절단 분석이 포함된다. 또한, 에피토프 절개, 에피토프 추출 및 항원의 화학적 변형과 같은 방법은 단백질분해 효소(예를 들면, 트립신, 엔도프로테아나제 Glu-C, 엔도프로테아나제 Asp-N, 키모트립신 등)와 같은

효소; 석신이미딜 에스테르 및 이의 유도체, 1급 아민-함유 화합물, 하이dra진 및 카르보하이dra진과 같은 화학적 제제, 유리 아미노산 등을 이용하여 사용할 수 있다(Tomer, 2000, PMID: 10752610). 다른 실시형태에서, 항원 구조-기반 항체 프로파일링으로서도 공지되어 있는 변형-보조된 프로파일링(Modification-Assisted Profiling)을 사용하여 화학적으로 또는 효소적으로 변형된 항원 표면에 대한 각각의 항체의 결합 프로파일링의 유사성에 따라 동일한 항원에 대해 지시된 다수의 모노클로날 항체를 범주분류할 수 있다(U.S.P.N. 2004/0101920).

[0233] 일단 항원 상의 소망하는 에피토프가 결정되면, 예를 들면, 본원에 기술되는 기술을 이용하여 선택된 에피토프를 포함하는 펩타이드로 면역접종함으로써, 해당 에피토프에 추가의 항체를 생성시킬 수 있다.

[0234] IX. 항체 약물 접합체

[0235] 소정의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 항체는 약제학적 활성 또는 진단학적 모이어티와 접합되어 "항체 약물 접합체"(ADC) 또는 "항체 접합체"를 형성할 수 있다. 용어 "접합체"는 널리 사용되고 있고, 이는 회합 방법에 관계없이 본 발명의 항체와 임의의 약제학적 활성 또는 진단학적 모이어티의 공유결합적 또는 비-공유결합적 회합을 의미한다. 소정 실시형태에서, 회합은 항체의 라이신 또는 시스테인 잔기를 통해 이루어진다. 특히 바람직한 실시형태에서, 약제학적 활성 또는 진단학적 모이어티는 하나 이상의 부위-특이적 유리 시스테인(들)을 통해 항체에 접합될 수 있다. 개시되어 있는 ADC는 치료학적 및 진단학적 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0236] 본 발명의 ADC는 세포독소 또는 다른 페이로드(payload)를 표적 위치(예를 들면, 종양원성 세포 및/또는 DLL3을 발현하는 세포)에 전달하는데 사용될 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "약물" 또는 "위헤드(warhead)"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 하기 기술되는 바와 같은 항암제를 포함하는, 생물학적 활성 또는 검출가능한 분자 또는 약물을 의미할 것이다. "페이로드"는 약물 또는 "위헤드"를 임의의 링커 화합물과 조합하여 포함할 수 있다. 접합체 상의 "위헤드"는, 생체내 활성 제제, 중합체, 핵산 분자, 소분자, 결합제, 모방성 제제(mimetic agent), 합성 약물, 무기 분자, 유기 분자 및 방사성 동위원소로 대사되는 펩타이드, 단백질 또는 프로드럭(prodrug)을 포함할 수 있다. 유리한 실시형태에서, 개시되어 있는 ADC는 페이로드를 방출하고 활성화하기 전에 결합된 페이로드를 상대적으로 비반응성의 비-독성 상태의 표적 부위에 지시할 것이다. 이러한 페이로드의 표적화된 방출은 바람직하게는 (예를 들면, 항체 상의 하나 이상의 시스테인을 통한) 과-접합된 독성 종을 최소화하는 ADC 조제의 상대적으로 균일한 조성물 및 페이로드의 안정한 접합을 통해 달성된다. 일단 종양 부위에 전달되면 페이로드를 대량 방출하도록 고안된 약물 링커와 커플링되면, 본 발명의 접합체는 실질적으로 바람직하지 못한 비-특이적 독성을 감소시킨다. 이는 유리하게 비-표적화된 세포 및 조직의 노출을 최소화하면서 상대적으로 높은 수준의 활성 세포독소를 종양 부위에 제공함으로써 향상된 치료학적 지수를 제공한다.

[0237] 본 발명의 바람직한 실시형태는 치료학적 모이어티(예를 들면, 세포독소)의 페이로드를 포함하지만, 진단학적 제제 및 생체적합성 변형체와 같은 다른 페이로드는 개시되어 있는 접합체에 의해 제공되는 표적화된 방출로부터 이익을 얻을 수 있다. 따라서, 예시의 치료학적 페이로드에 관한 임의의 개시는 또한 문맥에 달리 나타내지 않는 한 본원에 논의되는 진단학적 제제 또는 생체적합성 변형체를 포함하는 페이로드에도 적용가능하다. 선택된 페이로드는 항체에 공유결합적으로 또는 비-공유결합적으로 링크되어 접합을 이루는데 사용되는 방법에 적어도 부분적으로 의존하여 각종 화학량론적 몰 비를 나타낼 수 있다. 본 발명의 접합체는 하기 화학식:

[0238] $Ab-[L-D]_n$ 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 나타내어질 수 있고, 여기서,

[0239] a) Ab는 항-DLL3 항체를 포함하고;

[0240] b) L은 임의의 링커를 포함하고;

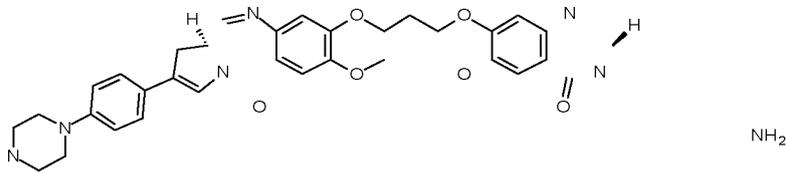
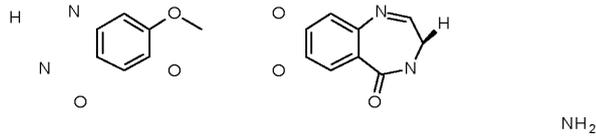
[0241] c) D는 약물을 포함하고;

[0242] d) n은 약 1 내지 약 20의 정수이다.

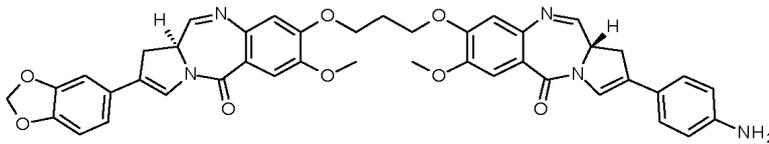
[0243] 상기 언급된 화학식에 따른 접합체는 다수의 상이한 링커들 및 약물을 이용하여 제조할 수 있고, 접합 방법은 구성성분의 선택에 따라 다를 것이다. 이와 같이, 개시되어 있는 항체의 반응성 잔기(예를 들면, 시스테인 또는 라이신)와 회합하는 임의의 약물 또는 약물 링커 화합물은 본원의 교시에 적합하다. 유사하게, 항체에의 선택된 약물의 부위-특이적 접합을 가능하게 하는 임의의 반응 조건은 본 발명의 범위 내이다. 상기에도 불구하고, 본 발명의 특히 바람직한 실시형태는 안정화 제제를 본원에 기술되어 있는 약한 환원제와 조합하여 이용한 유리 시스테인에의 약물 또는 약물 링커의 선택적 접합을 포함한다. 이러한 반응 조건은 비-특이적 접합 및 오염물질이 적고 따라서 독성이 적은 보다 균일한 제제를 제공하는 경향이 있다.

- [0244] 본원의 교시에 적합한 예시의 페이로드는 하기에 열거된다:
- [0245] 1. 치료학적 모이어티
- [0246] 본 발명의 항체는 세포독성제, 세포분열억제제, 항-혈관신생제, 체적감축제, 화학치료요법제, 방사선 치료학적 제제, 표적으로 하는 항암제, 생물학적 반응 변형제, 암 백신, 사이토카인, 호르몬 치료요법, 항-전이제 및 면역치료학적 제제가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아닌 항암제와 같은 치료학적 모이어티 또는 치료학적 제제를 포함하는 약제학적 활성 모이어티와 접합되거나, 링크되거나, 융합되거나, 회합되거나, 병용될 수 있다.
- [0247] 본 발명에 의해 고려되는 치료학적 모이어티의 예로는 1-데하이드로테스토스테론, 안트라마이신, 악티노마이신 D, 블레오마이신, 콜히친, 사이클로포스파미드, 사이토칼라신 B, 닥티노마이신(이전의 악티노마이신), 디하이드록시 안트라신, 디온, 에메틴, 에피루비신, 에티뎀 브로마이드, 에토포시드, 글루코코르티코이드, 그라미시딘 D, 리도카인, 메이탄시노이드, 예를 들면, DM-1 및 DM-4(Immunogen), 미트라마이신, 미토마이신, 미토크산트론, 파클리탁셀, 프로카인, 프로프라놀롤, 퓨로마이신, 테노포시드, 테트라카인 및 상기 중 임의의 것의 유사체, 유도체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포함된다.
- [0248] 추가의 적합한 세포독소로는 돌라스타틴, 및 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 및 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF)(Seattle Genetics)를 포함하는 아우리스타틴, 아마니틴, 예를 들면, 알파-아마니틴, 베타-아마니틴, 감마-아마니틴 또는 엡실론-아마니틴(Heidelberg Pharma), DNA 소홈 결합제(DNA minor groove binding agent), 예를 들면, 듀오카르마이신 유도체(Syntarga), 알킬화제, 예를 들면, 변형된 또는 이량체성 피롤로벤조디아제핀(PBD)(Spirogen), 메클로르에타민, 티오테파, 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 사이클로토스파미드, 부설판, 디브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C 및 시스디클로로디아민 백금(II)(DDP) 시스플라틴, 스플라이싱 억제제, 예를 들면, 메아야마이신 유사체 또는 유도체(예를 들면, U.S.P.N. 7,825,267 에 제시되는 바와 같은 FR901464), 관형 결합제, 예를 들면, 에포틸론 유사체 및 파클리탁셀 및 DNA 손상제, 예를 들면, 칼리케아마이신 및 에스테라마이신, 향대사물질, 예를 들면, 메토티렉세이트, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈, 및 5-플루오로우라실 데카르바진, 항-유사분열제, 예를 들면, 빈블라스틴 및 빈크리스틴 및 안트라사이클린, 예를 들면, 다우노루비신(이전의 다우노마이신) 및 옥소루비신 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 산 또는 유도체가 포함된다. WO 03/075957 및 U.S.P.N. 2009/0155255에 열거된 치료학적 모이어티들도 본 발명 내에서 고려된다.
- [0249] 또한, 한 실시형태에서, 본 발명의 항체는 항-CD3 결합 분자와 회합되어 세포독성 T-세포를 유입할 수 있고, 이들을 중앙원성 세포를 표적으로 하도록 할 수 있다(BiTE 기술; 예를 들면, 문헌[Fuhrmann et. al. (2010) Annual Meeting of AACR Abstract No. 5625]을 참조한다).
- [0250] 소정의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 ADC는 세포독성제로서의 PBD 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 산 또는 유도체를 포함한다. PBD는 소홈의 DNA에 공유결합적으로 결합하여 핵산 합성을 억제함으로써 항종양 활성을 발휘하는 알킬화제이다. PBD는 최소 골수 억제(depression)를 나타내면서 강한 항종양 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 본 발명에 적합한 PBD는 몇몇의 유형의 링커(예를 들면, 유리 설피하이드릴을 갖는 말레이미도 모이어티를 포함하는 펩티딜 링커)를 이용하여 항체에 링크될 수 있고, 소정 실시형태에서는 이량체 형태(즉, PBD 이량체)이다. 개시되어 있는 항체에 접합될 수 있는 적합한 PBD(및 임의의 링커)는 예를 들면, 문헌[U.S.P.N. 6,362,331, 7,049,311, 7,189,710, 7,429,658, 7,407,951, 7,741,319, 7,557,099, 8,034,808, 8,163,736, 2011/0256157 및 WO2011/130613, WO2011/128650 및 WO2011/130616]에 기술되어 있다.

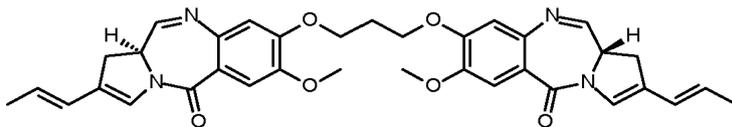
[0251] 본 발명에 적합한 PBD 화합물의 예는 바로 아래에 나타낸다.



[0252]



[0253]



[0254]

추가 실시형태에서, 본 발명의 ADC는 적절한 링커를 이용하여 접합된 치료학적 방사성 동위원소를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에 적합할 수 있는 예시의 방사성 동위원소로는 요오드(¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²¹I), 탄소(¹⁴C), 구리(⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu), 황(³⁵S), 트리튬(³H), 인듐(¹¹⁵In, ¹¹³In, ¹¹²In, ¹¹¹In), 비스무트(²¹²Bi, ²¹³Bi), 테크네튬(⁹⁹Tc), 티타늄(²⁰¹Ti), 갈륨(⁶⁸Ga, ⁶⁷Ga), 팔라듐(¹⁰³Pd), 몰리브덴(⁹⁹Mo), 제논(¹³³Xe), 불소(¹⁸F), ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ⁴⁷Sc, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁴²Pr, ¹⁰⁵Rh, ⁹⁷Ru, ⁶⁸Ge, ⁵⁷Co, ⁶⁵Zn, ⁸⁵Sr, ³²P, ¹⁵³Gd, ¹⁶⁹Yb, ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁷⁵Se, ¹¹³Sn, ¹¹⁷Sn, ²²⁵Ac, ⁷⁶Br, 및 ²¹¹At가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 다른 방사성 핵종, 특히, 60 내지 4,000keV의 에너지 범위의 것들도 진단학적 및 치료학적 제제로서 이용가능하다.

[0255]

본 발명의 항체는 또한 생물학적 반응 변형체에 접합될 수 있다. 예를 들면, 특히 바람직한 실시형태에서 약물 모이어티는 원하는 생물학적 활성을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다. 이러한 단백질은 예를 들면, 아브린, 리신 A, 온코나제(또는 다른 세포독성 RNase), 슈도모나스 외독소, 콜레라 독소, 디프테리아 독소와 같은 독소; 아포토시스 제제, 예를 들면, 종양 괴사 인자, 예를 들면, TNF- α 또는 TNF- β , α -인터페론, β -인터페론, 신경 성장 인자, 혈소판 유도된 성장 인자, 조직 플라스미노겐 활성인자, AIM I(WO 97/33899), AIM II(WO 97/34911), Fas 리간드(Takahashi et al., 1994, PMID: 7826947), 및 VEGI(WO 99/23105), 혈전제, 항-혈관신생제, 예를 들

면, 안지오스타틴 또는 엔도스타틴, 림포카인, 예를 들면, 인터류킨-1(IL-1), 인터류킨-2(IL-2), 인터류킨-6(IL-6), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 및 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 또는 성장 인자, 예를 들면, 성장 호르몬(GH)을 포함할 수 있다.

[0256] 2. 진단학적 또는 검출 제제

[0257] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 이의 단편 또는 유도체는 진단학적 또는 검출가능한 제제, 마커 또는 리포터에 접합되고, 이는 예를 들면, 생물학적 분자(예를 들면, 펩타이드 또는 뉴클레오타이드), 소분자, 형광단 또는 방사성 동위원소일 수 있다. 표지된 항체는 과증식성 장애의 발병 또는 진행을 모니터링하는데 또는 개시되어 있는 항체(즉, 진단치료제(theragnostic))를 포함하는 특정 치료요법의 효능을 측정하거나 치료의 차후 과정을 결정하기 위한 임상학적 시험의 일부로서 유용할 수 있다. 이러한 마커 또는 리포터는 또한 선택된 항체를 정제하는데, 항체 분석(예를 들면, 에피토프 결합 또는 항체 빈닝)에 사용하기에, 종양원성 세포를 분리하거나 단리하는데, 또는 전임상학적 절차 또는 독성 연구에 유용할 수 있다.

[0258] 이러한 진단, 분석 및/또는 검출은, 항체를, 예를 들면, 서양 고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 또는 아세틸콜린스테라제를 포함하는 각종 효소; 이들에 한정되는 것은 아니지만 스트렙트아비딘비오틴 및 아비딘/비오틴과 같은 보결분자단(prosthetic group); 이들에 한정되는 것은 아니지만 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티아시네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린과 같은 형광성 물질; 이들에 한정되는 것은 아니지만 루미놀과 같은 발광성 물질; 이들에 한정되는 것은 아니지만 루시페라제, 루시페린 및 아에쿠오린과 같은 생물발광성 물질; 이들에 한정되는 것은 아니지만 요오드(¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²¹I), 탄소(¹⁴C), 황(³⁵S), 트리튬(³H), 인듐(¹¹⁵In, ¹¹³In, ¹¹²In, ¹¹¹In), 및 테크네튬(⁹⁹Tc), 티탈륨(²⁰¹Ti), 갈륨(⁶⁸Ga, ⁶⁷Ga), 팔라듐(¹⁰³Pd), 몰리브덴(⁹⁹Mo), 제논(¹³³Xe), 불소(¹⁸F), ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ⁴⁷Sc, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁴²Pr, ¹⁰⁵Rh, ⁹⁷Ru, ⁶⁸Ge, ⁵⁷Co, ⁶⁵Zn, ⁸⁵Sr, ³²P, ¹⁵³Gd, ¹⁶⁹Yb, ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁷⁵Se, ¹¹³Sn, 및 ¹¹⁷Tin과 같은 방사성 물질; 각종 양전자 방출 단층촬영을 이용한 양전자 방출 금속, 비-방사성 상자성 금속 이온, 및 방사성 표지되거나 특정 방사성 동위원소에 접합된 분자를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 검출가능한 물질에 커플링시킴으로써 달성될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 적절한 검출 방법은 당해 분야에 익히 공지되어 있고, 다수의 시판 공급원으로부터 쉽게 입수할 수 있다.

[0259] 다른 실시형태에서, 항체 또는 이의 단편은 마커 서열 또는 화합물, 예를 들면, 펩타이드 또는 형광단에 융합되거나 접합되어 정제 또는 진단학적 또는 분석적 절차, 예를 들면, 면역조직화학, 바이오-층 간섭측정법, 표면 플라즈몬 공명, 유동 세포측정법, 경쟁적 ELISA, FAC 등이 가능해질 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 마커는 pQE 벡터(Qiagen)에 의해 제공된 것과 같은 히스티딘 태그를 포함하고, 특히, 이들 중 다수는 상업적으로 입수 가능하다. 정제에 유용한 다른 펩타이드 태그로는 인플루엔자 헤마그글루티닌 단백질로부터 유도된 에피토프에 상당하는 헤마그글루티닌 "HA" 태그(Wilson et al., 1984, Cell 37:767) 및 "flg" 태그(U.S.P.N. 4,703,004)가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0260] 3. 생체적합성 변형체

[0261] 선택된 실시형태에서, 본 발명의 항체는, 필요에 따라 항체 특성을 조정하거나, 변경하거나, 향상시키거나, 조절하기 위해 사용될 수 있는 생체적합성 변형체에 접합될 수 있다. 예를 들면, 증가된 생체내 반감기를 갖는 항체 또는 융합 작제물은 상대적으로 고분자량인 중합체 분자, 예를 들면, 상업적으로 입수가 가능한 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 유사한 생체적합성 중합체를 부착시킴으로써 생성될 수 있다. PEG는 항체에 특이적 특성을 부여하기 위해 선택될 수 있는 다수의 상이한 분자량 및 분자 입체배치로 수득될 수 있다(예를 들면, 반감기는 조정될 수 있다). PEG는 다기능성 링커의 존재 또는 부재 하에 상기 항체 또는 항체 단편의 N- 또는 C-말단에 의 PEG의 부위-특이적 접합 또는 라이신 잔기 상에 존재하는 엡실론-아미노 그룹을 통해 항체 또는 항체 단편 또는 유도체에 부착될 수 있다. 생물학적 활성의 최소 손실을 초래하는 선형 또는 분지형 중합체 유도체화를 사용할 수 있다. 접합의 정도는 SDS-PAGE 및 질량 분광측정법에 의해 밀접하게 모니터링하여 항체 분자에 의 PEG 분자의 최적 접합을 확실히 할 수 있다. 미반응 PEG는 예를 들면, 크기 배제 또는 이온-교환 크로마토그래피에 의해 항체-PEG 접합체로부터 분리될 수 있다. 유사한 방식으로, 개시되어 있는 항체는, 항체 또는 항체 단편을 생체내에서 보다 안정하게 하거나 생체내에서 보다 긴 반감기를 갖도록 하기 위해 알부민에 접합될 수 있다. 기술은 당해 분야에 익히 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[WO 93/15199, WO 93/15200, 및 WO 01/77137; 및 EP 0 413, 622]을 참조한다.

[0262] 4. 링커 화합물

[0263] 다수의 링커 화합물을 사용하여 본 발명의 화합물을 관련 워헤드에 접합시킬 수 있다. 링커는 단지 항체 상의 반응성 잔기(바람직하게는 시스테인 또는 라이신) 및 선택된 약물 화합물을 공유결합적으로 결합시킬 필요가 있다. 따라서, 선택된 항체 잔기와 반응하고 본 발명의 상대적으로 안정한 항체 약물 접합체를 제공하는데 사용될 수 있는 임의의 링커가 본원의 교시에 적합하다.

[0264] 다수의 적합한 링커들은 친핵성인 환원된 시스테인 및 라이신에 유리하게 결합할 수 있다. 환원된 시스테인 및 라이신을 수반하는 접합 반응으로는 티올-말레이미드, 티올-할로게노(아실 할라이드), 티올-엔, 티올-린, 티올-비닐설폰, 티올-비설폰, 티올-티오설폰네이트, 티올-피리딜 디설파이드 및 티올-과라플루오로 반응이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 티올-말레이미드 생체접합(bioconjugation)은 이의 신속한 반응 속도 및 온화한 접합 조건 때문에 가장 널리 사용되는 접근법들 중 하나이다. 이러한 접근법으로의 하나의 쟁점은 역-마이클(retro-Michael) 반응 및 항체로부터 예를 들면, 사람 혈청 알부민과 같은 혈장 내의 다른 단백질로의 말레이미도-링크된 페이로드의 손실 또는 이동의 가능성이다. 그러나, 바람직한 실시형태에서, 본원의 실시예 11 및 실시예 12에 제시되는 선택적 환원 및 부위-특이적 항체의 사용은 항체 약물 접합체를 안정화하고 이러한 바람직하지 못한 이동을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 티올-아실 할라이드 반응은, 역-마이클 반응을 경험할 수 없으므로 보다 안정한 생체접합체를 제공한다. 그러나, 티올-할라이드 반응은 일반적으로 말레이미드-기반 접합에 비하여 더 느린 반응 속도를 갖고, 따라서, 원하지 않은 약물 대 항체 비를 제공하는데 효율적이지 않다. 티올-피리딜 디설파이드 반응은 다른 대중적 생체접합 경로이다. 피리딜 디설파이드는 유리 티올로 신속한 교환을 경험하여 혼합된 디설파이드를 초래하고 피리딘-2-티온을 방출한다. 혼합된 디설파이드는 페이로드를 방출하는 환원성 세포 환경에서 절단될 수 있다. 생체접합에서 더 많은 주목을 받은 다른 접근법은 티올-비닐설폰 및 티올-비설폰 반응이고, 이들 각각은 본원의 교시에 적합하다.

[0265] 바람직한 실시형태에서, 적합한 링커는, 세포외 환경에서 ADC에 안정성을 부여하고, ADC 분자들의 응집을 방지하고, ADC를 수성 매질에서 자유롭게 용해성이고 단량체 상태로 유지할 것이다. 링커는 표적 세포의 외부에서 안정하지만, 이들은 세포 내부에서 몇몇 유효한 속도로 절단되거나 분해되도록 고안된다. 따라서, 유효한 링커는: (i) 항체의 특이적 결합 특성을 유지하고; (ii) 접합체 또는 약물 모이어티의 세포내 전달을 가능하게 하고; (iii) 접합체가 이의 표적화된 부위에 전달되거나 수송될 때까지 안정하고 온전하게, 즉, 절단되거나 분해되지 않은 채로 유지되고; (iv) 약물 모이어티의 세포독성, 세포-사멸 효과 또는 세포분열억제 효과(몇몇의 경우에 임의의 방관자(bystander) 효과 포함)가 유지될 것이다. ADC의 안정성은 표준 분석 기술, 예를 들면, HPLC/UPLC, 질량 분광측정법, HPLC, 및 분리/분석 기술 LC/MS 및 LC/MS/MS에 의해 측정될 수 있다. 상기 제시된 바와 같이, 항체 및 약물 모이어티의 공유결합적 부착은 링커가 2개의 반응성 기능성 그룹, 즉, 반응성 의미에서 2가인 것을 필요로 한다. 2개 이상의 기능성 또는 생물학적 활성 모이어티, 예를 들면, MMAE 및 항체를 부착하는데 유용한 2가의 링커 시약은 공지되어 있으며, 이들의 생성된 접합체를 제공하는 방법이 기술되었다.

[0266] 본 발명에 적합한 링커는 절단가능한 및 비-절단가능한 링커로서 광범위하게 분류될 수 있다. 산-불안정한 링커, 프로테아제 절단가능한 링커 및 디설파이드 링커를 포함할 수 있는 절단가능한 링커는 표적 세포에 내재화되고 세포 내부의 엔도솜-리소솜 경로에서 절단된다. 세포독소의 방출 및 활성화는 산-불안정한 화학적 링크, 예를 들면, 하이드라존 또는 옥심의 절단을 촉진시키는 엔도솜/리소솜 산성 구획에 의존한다. 리소솜-특이적 프로테아제 절단 부위가 링커 내로 조작되면, 세포독소는 이의 세포내 표적 인근에서 방출될 것이다. 대안으로, 혼합된 디설파이드를 함유하는 링커는, 세포독성 페이로드가 세포외 환경에서 선택적으로 절단되지만 혈류의 산소-풍부 환경에서는 절단되지 않기 때문에 세포내에서 방출되는 접근법을 제공한다. 대조적으로, 아미드 링크된 폴리에틸렌글리콜 또는 알킬 스페이서를 함유하는 적합한 비-절단가능한 링커는 표적 세포 내에서 ADC의 리소솜 분해 동안 독성 페이로드를 유리시킨다. 몇몇의 양상에서, 링커의 선택은 ADC에서 사용되는 특정 약물, 특정 징후 및 항체 표적에 의존할 것이다.

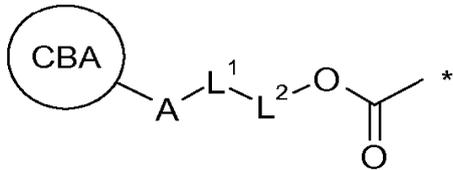
[0267] 따라서, 본 발명의 소정 실시형태는 세포내 환경(예를 들면, 리소솜 또는 엔도솜 또는 포낭(caveolae) 내)에 존재하는 절단 제제(cleaving agent)에 의해 절단가능한 링커를 포함한다. 상기 링커는, 예를 들면, 리소솜 또는 엔도솜 프로테아제를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 세포내 펩티다제 또는 프로테아제 효소에 의해 절단되는 펩티딜 링커일 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 펩티딜 링커는 적어도 2개의 아미노산 길이 또는 적어도 3개의 아미노산 길이이다. 절단 제제는 카텡신 B 및 D 및 플라스민을 포함할 수 있으며, 이들의 각각은 디펩타이드 약물 유도체를 가수분해하여 표적 세포 내부에서 활성 약물의 방출을 초래하는 것으로 공지되어 있다. 티올-의존적 프로테아제 카텡신-B에 의해 절단가능한 예시의 펩티딜 링커로는 카텡신-B가 암성 조직에서 고도로 발현되는 것으로 발견되었기 때문에 Phe-Leu를 포함하는 펩타이드가 있다. 이러한 링커의 다른 예는 예를

들면, U.S.P.N. 6,214,345에 기술되어 있다. 특정의 바람직한 실시형태에서, 세포내 프로테아제에 의해 절단가능한 펩티딜 링커는 Val-Cit 링커, Val-Ala 링커 또는 Phe-Lys 링커이고, 예를 들면, U.S.P.N. 6,214,345에 기술되어 있다. 치료학적 제제의 세포내 단백질분해적 방출을 사용하는 것의 하나의 이점은 상기 제제가 접합되는 경우에 통상적으로 약해지고 접합체의 혈청 안정성이 통상적으로 높아진다는 점이다.

[0268] 다른 실시형태에서, 절단가능한 링커는 pH-민감성이다. 통상적으로, pH-민감성 링커는 산성 조건 하에 가수분해될 것이다. 예를 들면, 리소좀에서 가수분해되는 산-불안정한 링커(예를 들면, 하이드라존, 옥심, 세미카르바존, 티오세미카르바존, 시스-아코니틱 아마이드, 오르토에스테르, 아세탈, 또는 케탈 등)를 사용할 수 있다(예를 들면, U.S.P.N. 5,122,368; 5,824,805; 5,622,929를 참조한다). 이러한 링커는 중성 pH 조건 하, 예를 들면, 혈중에서 비교적 안정하지만, 대략 리소좀 pH인 pH 5.5 또는 5.0 미만에서 불안정하다.

[0269] 또 다른 실시형태에서, 링커(예를 들면, 디설파이드 링커)는 환원 조건 하에 절단가능하다. 예를 들면, SATA(N-석신이미딜-S-아세틸티오아세테이트), SPDP(N-석신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트), SPDB(N-석신이미딜-3-(2-피리딜디티오)부티레이트) 및 SMPT(N-석신이미딜-옥시카르보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)톨루엔)을 사용하여 형성될 수 있는 디설파이드 링커들을 포함하는, 다양한 디설파이드 링커가 당해 분야에 공지되어 있다. 또 다른 특정 실시형태에서, 링커는 말로네이트 링커(Johnson et al., 1995, *Anticancer Res.* 15:1387-93), 말레이미도벤조일 링커(Lau et al., 1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1299-1304) 또는 3'-N-아미드 유사체(Lau et al., 1995, *Bioorg-Med-Chem.* 3(10):1305-12)이다.

[0270] (U.S.P.N. 2011/0256157에 제시된) 특히 바람직한 실시형태에서, 적합한 펩티딜 링커는 하기를 포함할 것이다:



[0271]

[0272] 여기서, 별표는 약물에 대한 부착점을 나타내고, CBA는 항-DLL3 항체이고, L¹은 링커이고, A는 L¹을 항체 상의 반응성 잔기에 연결하는 연결 그룹이고, L²는 공유 결합이거나 -OC(=O)-와 함께 자기-희생(self-immolative) 링커를 형성하고, L¹ 또는 L²는 절단가능한 링커이다.

[0273] L¹은 바람직하게는 절단가능한 링커이고, 절단을 위한 링커의 활성화를 위한 유발인자로서 지칭될 수 있다.

[0274] L¹ 및 L²의 성질은, 존재하는 경우, 광범위하게 다를 수 있다. 이들 그룹은 접합체가 전달되는 부위에서의 조건에 의해 좌우될 수 있는 이들의 절단 특성에 기초하여 선택된다. pH의 변화(예를 들면, 산 또는 염기 불안정), 온도에 의해 또는 조사시(예를 들면, 광불안정(photolabile)) 절단가능한 링커도 사용될 수 있지만, 효소의 작용에 의해 절단되는 링커가 바람직하다. 환원 또는 산화 조건 하에 절단가능한 링커도 본 발명에 사용될 수 있다.

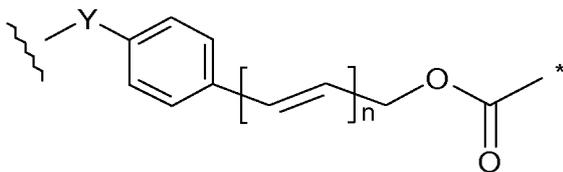
[0275] L¹은 인접 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 상기 아미노산 서열은 효소적 절단에 대한 표적 기질일 수 있고, 이에 의해 약물을 방출시킨다.

[0276] 한 실시형태에서, L¹은 효소의 작용에 의해 절단된다. 한 실시형태에서, 상기 효소는 에스테라제 또는 펩티다제이다.

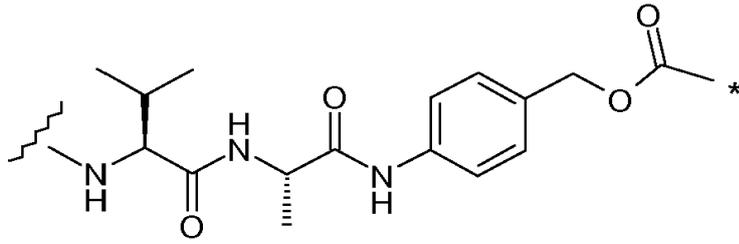
[0277] 한 실시형태에서, L¹은 디펩타이드를 포함한다. 상기 디펩타이드는 -NH-X₁-X₂-CO-로서 표시될 수 있고, 여기서, -NH- 및 -CO-는 각각 아미노산 그룹 X₁ 및 X₂의 N- 및 C-말단을 나타낸다. 디펩타이드에서의 아미노산은 천연 아미노산의 임의의 조합일 수 있다. 링커가 카텝신 불안정한 링커인 경우, 디펩타이드는 카텝신-매개된 절단을 위한 작용 부위일 수 있다.

[0278] 추가로, 카복실 또는 아미노 측쇄 기능성을 갖는 아미노산 그룹, 예를 들면, 각각 Glu 및 Lys의 경우, CO 및 NH가 당해 측쇄 기능성을 나타낼 수 있다.

- [0279] 한 실시형태에서, 디펩타이드, $-NH-X_1-X_2-CO-$ 중 그룹 $-X_1-X_2-$ 는 하기로부터 선택된다: $-Phe-Lys-$, $-Val-Ala-$, $-Val-Lys-$, $-Ala-Lys-$, $-Val-Cit-$, $-Phe-Cit-$, $-Leu-Cit-$, $-Ile-Cit-$, $-Phe-Arg-$ 및 $-Trp-Cit-$ (여기서, Cit는 시트룰린이다).
- [0280] 바람직하게는, 디펩타이드, $-NH-X_1-X_2-CO-$, 중 그룹 $-X_1-X_2-$ 는 하기로부터 선택된다: $-Phe-Lys-$, $-Val-Ala-$, $-Val-Lys-$, $-Ala-Lys-$, 및 $-Val-Cit-$.
- [0281] 가장 바람직하게는, 디펩타이드, $-NH-X_1-X_2-CO-$ 중 그룹 $-X_1-X_2-$ 는 $-Phe-Lys-$ 또는 $-Val-Ala-$ 이다.
- [0282] 한 실시형태에서, L^2 가 존재하고 $-C(=O)O-$ 와 함께 자기-희생 링커를 형성한다. 한 실시형태에서, L^2 는 효소적 활성화에 대한 기질이고, 이에 의해 약물을 방출시킨다.
- [0283] 한 실시형태에서, L^1 이 효소의 작용에 의해 절단되고, L^2 가 존재하는 경우 효소는 L^1 과 L^2 사이의 결합을 절단한다.
- [0284] L^1 및 L^2 는, 존재하는 경우, 하기로부터 선택되는 결합에 의해 연결될 수 있다: $-C(=O)NH-$, $-C(=O)O-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-NHC(=O)O-$, $-OC(=O)NH-$ 및 $-NHC(=O)NH-$. L^2 에 연결된 L^1 의 아미노 그룹은 아미노산의 N-말단일 수 있거나, 아미노산 측쇄, 예를 들면, 라이신 아미노산 측쇄의 아미노 그룹으로부터 유도될 수 있다.
- [0285] L^2 에 연결된 L^1 의 카복실 그룹은 아미노산의 C-말단일 수 있거나, 아미노산 측쇄, 예를 들면 글루탐산 아미노산 측쇄의 카복실 그룹으로부터 유도될 수 있다.
- [0286] L^2 에 연결된 L^1 의 하이드록실 그룹은 아미노산 측쇄, 예를 들면 세린 아미노산 측쇄의 하이드록실 그룹으로부터 유도될 수 있다.
- [0287] 용어 "아미노산 측쇄"는 (i) 천연 발생 아미노산, 예를 들면, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린; (ii) 소수의 아미노산, 예를 들면, 오르니틴 및 시트룰린; (iii) 비천연 아미노산, 베타-아미노산, 천연 발생 아미노산의 합성 유사체 및 유도체; 및 (iv) 모든 에난티오머, 부분입체이성질체, 이성체 풍부 동위원소 표지된(예를 들면, 2H , 3H , ^{14}C , ^{15}N), 보호된 형태, 및 이들의 라세미 혼합물에서 발견되는 그룹을 포함한다.
- [0288] 한 실시형태에서, $-C(=O)O-$ 및 L^2 는 함께 하기 그룹을 형성한다:



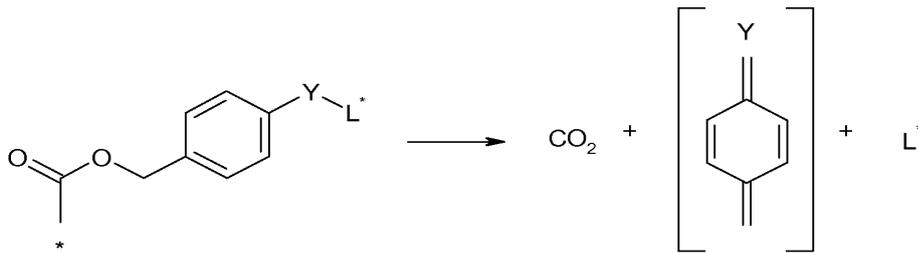
- [0289]
- [0290] 여기서, 별표는 약물 또는 세포독성제 위치에 대한 부착점을 나타내고, 물결선은 링커 L^1 에 대한 부착점을 나타내고, Y는 $-N(H)-$, $-O-$, $-C(=O)N(H)-$ 또는 $-C(=O)O-$ 이고, n은 0 내지 3이다. 페닐렌 환은 임의로 1, 2 또는 3 개의 본원에 기술된 치환체로 치환된다. 한 실시형태에서, 페닐렌 그룹은 임의로 할로, NO_2 , R 또는 OR로 치환된다.
- [0291] 한 실시형태에서, Y는 NH이다.
- [0292] 한 실시형태에서, n은 0 또는 1이다. 바람직하게, n은 0이다.
- [0293] Y가 NH이고 n이 0인 경우, 자기-희생 링커는 p-아미노벤질카르보닐 링커(PABC)로서 지칭될 수 있다.
- [0294] 다른 특히 바람직한 실시형태에서, 링커는 자기-희생 링커를 포함할 수 있고, 디펩타이드는 함께 하기 예시된 그룹 $-NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-$ 를 형성한다:



[0295]

[0296]

여기서, 별표는 선택된 세포독성 모이어티에 대한 부착점을 나타내고, 물결선은 항체에 접합될 수 있는 링커의 나머지 부분(예를 들면, 스페이서-항체 결합 분절)에 대한 부착점을 나타낸다. 하기 도시된 선에 따라 진행되면서, 디펩타이드의 효소적 절단시 자기-희생 링커는 원격 부위가 활성화될 때 보호된 화합물(즉, 세포독소)의 새로운 방출을 가능하게 할 것이다:



[0297]

[0298]

여기서, L*은 이제 막 절단된 펩티딜 단위를 포함하는 링커의 나머지 부분의 활성화된 형태이다. 약물의 새로운 방출은 이들이 목적하는 독성 활성을 유지할 것임을 보장한다.

[0299]

한 실시형태에서, A는 공유 결합이다. 따라서, L¹ 및 항체는 직접적으로 연결된다. 예를 들면, L¹이 인접 아미노산 서열을 포함하는 경우, 서열의 N-말단은 항체 잔기에 직접 연결될 수 있다.

[0300]

다른 실시형태에서, A는 스페이서 그룹이다. 따라서, L¹ 및 항체는 간접적으로 연결된다.

[0301]

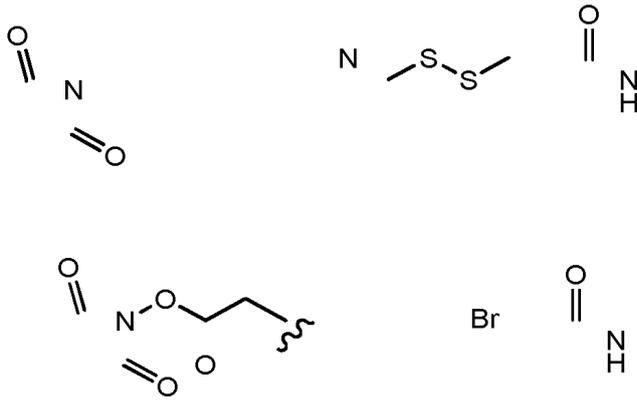
L¹ 및 A는 하기로부터 선택되는 결합에 의해 연결될 수 있다: -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -NHC(=O)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH- 및 -NHC(=O)NH-.

[0302]

하기 더 상세히 논의되는 바와 같이, 본 발명의 약물 링커는 바람직하게는 유리 시스테인을 포함하는 시스테인 상의 반응성 티올 친핵체에 링크될 것이다. 이를 위해, 항체의 시스테인은 DTT 또는 TCEP 또는 본원에 제시되는 바와 같은 약한 환원제와 같은 각종 환원제를 사용한 처리에 의해 링커 시약과의 접합에 대해 반응성이 되게 할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 약물 링커는 바람직하게는 라이신에 링크될 것이다.

[0303]

바람직하게, 링커는 항체 상에 친핵성 기능성 그룹을 사용한 반응을 위해 친전자성 기능성 그룹을 함유한다. 항체 상의 친핵성 그룹으로는 (i) N-말단 아민 그룹, (ii) 측쇄 아민 그룹, 예를 들면, 라이신, (iii) 측쇄 티올 그룹, 예를 들면, 시스테인 및 (iv) 항체가 글리코실화되는 경우 당 하이드록실 또는 아미노 그룹이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 아민, 티올 및 하이드록실 그룹은 친핵성이고, (i) 말레이미드 그룹, (ii) 활성화된 디설파이드, (iii) 활성 에스테르, 예를 들면, NHS(N-하이드록시석시이미드) 에스테르, HOBt(N-하이드록시벤조트리아졸) 에스테르, 할로포르메이트, 및 산 할라이드; (iv) 알킬 및 벤질 할라이드, 예를 들면, 할로아세트아미드; 및 (v) 알데하이드, 케톤, 카르복실을 포함하는 링커 시약 및 링커 모이어티 상의 친전자성 그룹과 공유 결합을 형성하도록 반응할 수 있고, 이들 중 몇몇은 하기와 같이 예시된다:

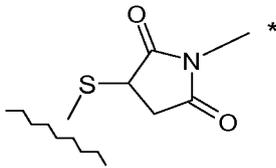


[0304]

[0305]

특히 바람직한 실시형태에서, 부위-특이적 항체와 약물-링커 모이어티 사이의 연결은 부위 특이적 항체의 유리 시스테인의 티올 잔기 및 링커 상에 존재하는 말단 말레이미드 그룹을 통한 것이다. 이러한 실시형태에서, 항체와 약물-링커 사이의 연결은 하기와 같다:

[0306]



[0307]

여기서, 별표는 약물-링커의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타내고, 물결선은 항체의 나머지 부분에 대한 부착점을 나타낸다. 이러한 실시형태에서, S 원자는 바람직하게는 부위-특이적 유리 시스테인으로부터 유도된다. 다른 적합한 링커에 관해서, 결합 모이어티는 목적하는 접합체를 제공하도록 활성화된 잔기와 반응할 수 있는 말단 요오도아세트아미드를 포함한다. 임의의 경우, 당해 분야 숙련가는 본 개시내용의 관점에서 각각의 개시되어 있는 약물-링커 화합물을 적합한 항-DLL3 부위-특이적 항체와 쉽게 접합시킬 수 있다.

[0308]

5. 접합

[0309]

다수의 익히 공지되어 있는 상이한 반응들을 이용하여 약물 모이어티 및/또는 링커를 선택된 항체에 부착시킬 수 있다. 예를 들면, 시스테인의 설프하이드릴 그룹을 이용한 각종 반응들을 사용하여 원하는 모이어티를 접합시킬 수 있다. 특히 바람직한 실시형태들은 하기에 상세하게 논의되는 하나 이상의 유리 시스테인을 포함하는 항체의 접합을 포함할 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 ADC는 선택된 항체 내에 존재하는 라이신 잔기의 용매-노출된 아미노 그룹에의 약물의 접합을 통해 생성될 수 있다. 또 다른 실시형태는, 이어서 개시되어 있는 페이로드를 항체에 부착시키는데 사용할 수 있는 N-말단 트레오닌 및 세린 잔기의 활성화를 포함한다. 선택된 접합 방법은 바람직하게는 항체에 부착된 약물의 수를 최적화하여 상대적으로 높은 치료학적 지수를 제공하도록 조정될 것이다.

[0310]

치료학적 화합물을 시스테인 잔기에 접합시키기 위한 각종 방법들이 당해 분야에 공지되어 있고, 당해 분야 숙련가들에게 명백할 것이다. 기본적 조건 하에, 시스테인 잔기는 탈양성자화되어 연결의 친전자체와 반응할 수 있는 티올레이트 친핵체, 예를 들면, 말레이미드 및 요오도아세트아미드를 생성할 것이다. 일반적으로 이러한 접합을 위한 시약은 시스테인의 시스테인 티올과 직접적으로 반응하여 접합된 단백질을 형성하거나 링커-약물과 반응하여 링커-약물 중간 생성물을 형성할 수 있다. 링커의 경우, 몇몇의 경로, 사용하는 유기 화학 반응, 조건, 및 시약은 당해 분야 숙련가에게 공지되어 있고, 이로는 (1) 공유 결합을 통해 단백질-링커 중간 생성물을 형성하기 위한 본 발명의 단백질의 시스테인 그룹의 링커 시약과의 반응, 이어서, 활성화된 화합물과의 반응; 및 (2) 공유 결합을 통해 약물-링커 중간 생성물을 형성하기 위한 화합물의 친핵성 그룹의 링커 시약과의 반응, 이어서, 본 발명의 단백질의 시스테인 그룹과의 반응이 포함된다. 상기로부터 당해 분야 숙련가에게 명백할 것인 바와 같이, 이기능성 링커는 본 발명에서 유용하다. 예를 들면, 이기능성 링커는 시스테인 잔기(들)에의 공유결합적 링크를 위한 티올 변형 그룹 및 화합물과의 공유결합적 또는 비-공유결합적 링크를 위한 적어도 하나의 부착 모이어티(예를 들면, 제2 티올 변형 모이어티)를 포함할 수 있다.

[0311]

접합 전에, 항체는 디티오프레이트(DTT) 또는 (트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP)과 같은 환원제로의 처리에 의해 링커 시약과의 접합에 반응성이 되게 할 수 있다. 다른 실시형태에서, 추가의 친핵성 그룹은, 2-이미노티

올란(트라우트(Traut) 시약), SATA, SATP 또는 SAT(PEG)4를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 시약과 라이신의 반응을 통해 항체에 도입될 수 있고, 이는 아민의 티올로의 전환을 초래한다.

- [0312] 이러한 접합에 관해서, 시스템인 티올 또는 라이신 아미노 그룹은 친핵성이고, (i) 활성 에스테르, 예를 들면, NHS 에스테르, HOBt 에스테르, 할로포르메이트, 및 산 할라이드; (ii) 알킬 및 벤질 할라이드, 예를 들면, 할로아세트아미드, (iii) 알데하이드, 케톤, 카르복실, 및 말레이미드 그룹; 및 (iv) 설페이드 교환을 통한 피리딜 디설페이드를 포함하는 디설페이드를 포함하는, 링커 시약 또는 화합물-링커 중간 생성물 또는 약물 상의 친전자성 그룹과 반응하여 공유 결합을 형성할 수 있다. 화합물 또는 링커 상의 친핵성 그룹으로는 링커 모이어티 및 링커 시약 상의 친전자성 그룹과 반응하여 공유 결합을 형성할 수 있는, 아민, 티올, 하이드록실, 하이드라지드, 옥심, 하이드라진, 티오세미카르바존, 하이드라진 카르복실레이트, 및 아릴하이드라지드 그룹이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0313] 바람직한 표지 시약으로는 말레이미드, 할로아세틸, 요오도아세트아미드 석신이미딜 에스테르, 이소티오시아네이트, 설포닐 클로라이드, 2,6-디클로로트리아지닐, 펜타플루오로페닐 에스테르, 및 포스포르아미다이트가 포함되지만, 다른 기능성 그룹도 사용할 수 있다. 소정 실시형태에서, 방법들로는 예를 들면, 시스템인 티올과 반응시켜 화합물과 반응성인 티오에테르를 생산하기 위한 말레이미드, 요오도아세트아미드 또는 할로아세틸/알킬 할라이드, 아지리딘, 아크릴로일 유도체의 사용이 포함된다. 활성화된 피리딜디설페이드를 이용한 유리 티올의 디설페이드 교환도 접합체를 생산하는데 유용하다(예를 들면, 5-티오-2-니트로벤조(TNB)산의 사용). 바람직하게는 말레이미드가 사용된다.
- [0314] 상기에 나타난 바와 같이, 라이신은 또한 본원에 제시된 바와 같은 접합을 이루는 반응성 잔기로서도 사용될 수 있다. 친핵성 라이신 잔기는 흔히 아민-반응성 석신이미딜에스테르를 통해 표적화된다. 최적 수의 탈양자화된 라이신 잔기를 획득하기 위해서, 수용액의 pH는 대략 10.5인 라이신 암모늄 그룹의 pKa 미만이어야만 하고, 따라서, 반응의 전형적인 pH는 약 8 및 9이다. 커플링 반응을 위한 통상의 시약은 라이신 아실화 메커니즘을 통해 친핵성 라이신과 반응하는 NHS-에스테르이다. 유사한 반응을 경험하는 다른 적합한 시약으로는 ADC를 제공하기 위한 본원의 교시에 따라 사용될 수도 있는 이소시아네이트 및 이소티오시아네이트가 포함된다. 일단 라이신이 활성화되면, 상기 언급된 링크 그룹 중 다수는 항체에 위헤드를 공유 결합시키는데 사용될 수 있다.
- [0315] 화합물을 트레오닌 또는 세린 잔기(바람직하게는 N-말단 잔기)에 접합시키기 위한 방법도 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 카르보닐 전구체가, 과요오드산염 산화에 의해 알데하이드 형태로 선택적으로 그리고 신속하게 전환될 수 있는 세린 또는 트레오닌의 1,2-아미노알콜로부터 유도되는 방법이 기술되어 왔다. 본 발명의 단백질에 부착되는 화합물 내의 시스템인 1,2-아미노티올과 알데하이드의 반응은 안정한 티아졸리딘 생성물을 형성한다. 이러한 방법은 N-말단 세린 또는 트레오닌 잔기에서 단백질을 표지하는데 특히 유용하다.
- [0316] 특히 바람직한 실시형태에서, 반응성 티올 그룹은, 1, 2, 3, 4개, 또는 그 이상의 시스템인 잔기를 도입함(예를 들면, 하나 이상의 유리 비-천연 시스템인 아미노산 잔기를 포함하는 항체를 조제함)으로써 선택된 항체(또는 이의 단편)에 도입될 수 있다. 이러한 부위-특이적 항체 또는 조각된 항체는, 적어도 부분적으로, 조각된 유리 시스템인 부위(들)의 공급 및 본원에 제시된 신규 접합 절차로 인하여 향상된 안정성 및 실질적 균질성을 나타내는 접합체 조제를 가능하게 한다. 쇠내 또는 쇠간 항체 디설페이드 결합의 각각을 완전히 또는 부분적으로 환원시켜 접합 부위를 제공하는 종래 접합 방법과는 달리(그리고 본 발명과 완전히 적합한), 본 발명은 추가로 소정의 조제된 유리 시스템인 부위의 선택적 환원 및 이 부위에서의 약물-링커의 지시를 제공한다. 조각된 부위 및 선택적 환원에 의해 촉진된 접합 특이성은 원하는 위치에서의 높은 백분율의 부위 지시된 접합을 가능하게 한다. 유의하게는 이들 접합 부위들 중 몇몇, 예를 들면, 경쇄 불변 영역의 말단 영역에 존재하는 것들은 통상적으로 다른 유리 시스템인과 교차-반응하는 경향이 있기 때문에 효과적으로 접합시키는 것이 어렵다. 그러나, 분자 조작 및 획득된 유리 시스템인의 선택적 환원을 통해, 원치 않는 높은-DAR 오염물질 및 비-특이적 독성을 현저히 감소시키는 효율적인 접합술이 얻어질 수 있다. 보다 일반적으로, 조각된 작제물 및 선택적 환원을 포함하는 개시된 신규한 접합 방법은 개선된 약동학 및/또는 약력학을 갖고, 잠재적으로, 개선된 치료학적 지수를 갖는 ADC 조제를 제공한다.
- [0317] 부위-특이적 작제물은, 환원되는 경우에 친핵성이고 상기 개시된 것들과 같은 링커 모이어티 상의 친전자성 그룹과 반응하여 공유 결합을 형성할 수 있는 티올 그룹을 포함하는 유리 시스템인(들)을 제시한다. 본 발명의 바람직한 항체는 환원성의 쌍을 이루지 않은(unpaired) 쇠간 또는 쇠내 시스템인, 즉, 이러한 친핵성 그룹을 제공하는 시스템인을 가질 것이다. 따라서, 소정 실시형태에서, 환원된 쌍을 이루지 않은 시스템인의 유리 설프하이드릴 그룹과 개시되어 있는 약물-링커의 말단 말레이미도 또는 할로아세트아미드 그룹의 반응은 원하는 접

합을 제공할 것이다. 이러한 경우에, 항체의 유리 시스템은 환원제, 예를 들면, 디티오프레이톨(DTT) 또는 (트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP))으로 처리하여 링커 시약과의 접합을 위해 반응성이 되게 할 수 있다. 따라서 각각의 유리 시스템은 이론적으로 반응성 티올 친핵체를 제공할 것이다. 이러한 시약이 적합하지만, 부위-특이적 항체의 접합은 당업자에게 공지되어 있는 다양한 반응, 조건 및 시약을 사용하여 수행될 수 있다.

[0318] 또한, 조작된 항체의 유리 시스템이 향상된 부위-지시된 접합 및 원치 않는 잠재적 독성 오염물질의 감소를 제공하도록 선택적으로 환원될 수 있음이 발견되었다. 보다 구체적으로 "안정화제", 예를 들면, 아르기닌은 단백질에서 분자내 및 분자간 상호작용을 조정하는 것으로 밝혀졌고, 선택된 환원제(바람직하게는 비교적 약한 환원제)와 함께 유리 시스템을 선택적으로 환원시키고 분원에 제시되는 바와 같은 부위-특이적 접합을 가능하게 하는데 사용될 수 있다. 분원에 사용된 용어 "선택적 환원" 또는 "선택적으로 환원된"은 상호교환적으로 사용될 수 있고, 조작된 항체에 존재하는 고유 디설파이드 결합을 실질적으로 파괴하지 않는 유리 시스템(들)의 환원을 의미할 것이다. 선택된 실시형태에서, 이는 소정 환원제에 의해 수행될 수 있다. 다른 바람직한 실시형태에서, 조작된 작제물의 선택적 환원은 환원제(약한 환원제 포함)와 함께 안정화제의 사용을 포함할 것이다. 용어 "선택적 접합"은 분원에 기술된 바와 같은 세포독소로 선택적으로 환원된 조작된 항체의 접합을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 이러한 양상에서, 선택된 환원제와 함께 이러한 안정화제의 사용은 항체 중쇄 및 경쇄에 대한 접합도 및 조제의 DAR 분포에 의해 결정된 바와 같이 부위-특이적 접합의 효율을 현저하게 개선시킬 수 있다.

[0319] 임의의 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 이러한 안정화제는 정전기적 미세환경을 조정하고/하거나 목적하는 접합 부위에서의 입체구조적 변화를 조정하여 비교적 약한 환원제(온전한 고유 디설파이드 결합을 실질적으로 환원시키지 않음)가 목적하는 유리 시스템 부위에서 접합을 용이하게 할 수 있도록 작용할 수 있다. 이러한 제제(예를 들면, 소정 아미노산)는 (수소 결합 및 정전기적 상호작용을 통해) 염 가교(bridge)를 형성하는 것으로 공지되어 있고, 유리한 입체구조적 변화를 야기하고/하거나 불리한 단백질-단백질 상호작용을 감소시킬 수 있는 안정화 효과를 부여하도록 하는 방식으로 단백질-단백질 상호작용을 조정할 수 있다. 또한, 이러한 제제는 환원 후 원하지 않는 분자내(및 분자간) 시스템-시스템 결합의 형성을 억제하여 목적하는 접합 반응을 용이하게 하도록 작용할 수 있고, 여기서, 조작된 부위-특이적 시스템은 (바람직하게는 링커를 통해) 약물에 결합된다. 선택적 환원 조건이 온전한 고유 디설파이드 결합의 유의한 환원을 제공하지 않으므로, 후속적 접합 반응은 자연스럽게 유리 시스템 상의 비교적 소수의 반응성 티올(예를 들면, 항체당 바람직하게는 2개의 유리 티올)로 유도된다. 이전에 암시된 바와 같이, 비-특이적 접합 수준 및 분원에 제시된 바와 같이 제작된 접합제 조제에서의 상응하는 불순물을 상당히 감소시킨다.

[0320] 선택된 실시형태에서, 본 발명에 적합한 안정화제는 일반적으로 염기성 pKa를 갖는 적어도 하나의 아민 모이어티를 갖는 화합물을 포함할 것이다. 소정 실시형태에서, 상기 모이어티는 1급 아민을 포함할 것이며, 한편, 다른 바람직한 실시형태에서 아민 모이어티는 2급 아민을 포함할 것이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 아민 모이어티는 3급 아민 또는 구아니디늄 그룹을 포함할 것이다. 다른 선택된 실시형태에서, 아민 모이어티는 아미노산을 포함할 것이고, 한편, 다른 적합한 실시형태에서 아민 모이어티는 아미노산 측쇄를 포함할 것이다. 또 다른 실시형태에서, 아민 모이어티는 단백질생산성(proteinogenic) 아미노산을 포함할 것이다. 또 다른 실시형태에서 아민 모이어티는 비-단백질생산성 아미노산을 포함한다. 특히 바람직한 실시형태에서, 적합한 안정화제는 아르기닌, 라이신, 프롤린 및 시스템을 포함할 수 있다. 또한, 적합한 안정화제는 염기성 pKa를 갖는 헤테로사이클을 함유하는 질소 및 구아니딘을 포함할 수 있다.

[0321] 소정 실시형태에서, 적합한 안정화제는 약 7.5 초과 pKa를 갖는 적어도 하나의 아민 모이어티를 갖는 화합물을 포함하고, 다른 실시형태에서 대상 아민 모이어티는 약 8.0 초과 pKa를 가질 것이고, 또 다른 실시형태에서 아민 모이어티는 약 8.5 초과 pKa를 가질 것이고, 또 다른 실시형태에서 안정화제는 약 9.0 초과 pKa를 갖는 아민 모이어티를 포함할 것이다. 다른 바람직한 실시형태는 아민 모이어티가 약 9.5 초과 pKa를 가질 안정화제를 포함할 것이고, 한편, 소정의 다른 실시형태는 약 10.0 초과 pKa를 갖는 적어도 하나의 아민 모이어티를 나타내는 안정화제를 포함할 것이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 안정화제는 약 10.5 초과 pKa를 갖는 아민 모이어티를 갖는 화합물을 포함할 것이며, 다른 실시형태에서 안정화제는 약 11.0 초과 pKa를 갖는 아민 모이어티를 갖는 화합물을 포함할 것이며, 한편, 또 다른 실시형태에서 안정화제는 약 11.5 초과 pKa를 갖는 아민 모이어티를 포함할 것이다. 또 다른 실시형태에서, 안정화제는 약 12.0 초과 pKa를 갖는 아민 모이어티를 갖는 화합물을 포함할 것이며, 한편, 또 다른 실시형태에서 안정화제는 약 12.5 초과 pKa를 갖는 아민 모이어티를 포함할 것이다. 관련 pKa는 표준 기술을 사용하여 쉽게 계산되거나 측정될 수 있으며, 안정화제로서 선택된 화합물을 사용하는 적용가능성을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0322] 개시되어 있는 안정화제는 소정 환원제와 조합될 때 유리 부위-특이적 시스템에 대한 표적화 접합에 특히 효과적인 것으로 밝혀진다. 본 발명의 목적을 위해, 적합한 환원제는 조작된 항체 고유 디설파이드 결합을 유의하게 파괴하지 않으면서 접합을 위해 환원된 유리 부위-특이적 시스템을 생성하는 임의의 화합물을 포함할 수 있다. 선택된 안정화제 및 환원제의 조합에 의해 제공된 이러한 조건 하에, 활성화된 약물 링커는 목적하는 유리 부위-특이적 시스템 부위에 대한 결합에 대해 크게 제한된다. 비교적 약한 환원제 또는 온화한 조건을 제공하도록 비교적 낮은 농도에서 사용되는 환원제가 특히 바람직하다. 본원에 사용된 용어 "약한 환원제" 또는 "온화한 환원 조건"은 조작된 항체에 존재하는 고유 디설파이드 결합을 실질적으로 파괴하지 않고 유리 시스템 부위(들)에 티올을 제공하는 환원제(임의로 안정화제의 존재 하에)에 의해 초래되는 임의의 체제 또는 상태를 의미하는 것으로 간주될 것이다. 즉, 약한 환원제 또는 온화한 환원 조건은 단백질의 고유 디설파이드 결합을 유의하게 파괴하지 않으면서 (티올을 제공하는) 유리 시스템(들)을 효과적으로 환원시킬 수 있다. 목적하는 환원 조건은 선택적 접합을 위해 적절한 환경을 확립하는 다수의 설프하이드릴계 화합물에 의해 제공될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 약한 환원제는 하나 이상의 유리 티올을 갖는 화합물을 포함할 수 있고, 한편, 특히 바람직한 실시형태에서 약한 환원제는 단일 유리 티올을 갖는 화합물을 포함할 것이다. 본 발명에 적합한 환원제의 비-제한적인 예로는 글루타티온, n-아세틸 시스템, 시스템, 2-아미노에탄-1-티올 및 2-하이드록시에탄-1-티올이 포함된다.

[0323] 상기 제시된 선택적 환원 과정은 유리 시스템에 대해 표적화된 접합에 특히 효과적이다. 이러한 양상에서, 부위-특이적 항체에서 목적하는 표적 부위에 대한 접합도(본원에 "접합 효능"으로서 정의됨)는 당해 분야에 허용되는 다양한 기술에 의해 결정될 수 있다. 항체에 대한 약물의 부위-특이적 접합의 효율은 모든 다른 접합된 부위에 대한 표적 접합 부위(본 발명에서는 경쇄의 C-말단 상의 유리 시스템)에서의 접합 백분율을 평가함으로써 결정될 수 있다. 소정 실시형태에서, 본원의 방법은 유리 시스템을 포함하는 항체에 대한 약물의 효율적 접합을 제공한다. 몇몇의 실시형태에서, 접합 효율은 모든 다른 접합 부위에 대한 표적 접합의 백분율에 의해 측정시 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 그 이상이다.

[0324] 접합할 수 있는 조작된 항체는 항체가 생산되거나 보관됨에 따라 차단되거나 캡핑되는 설프하이드릴 그룹을 포함하는 유리 시스템 잔기를 함유할 수 있음을 추가로 이해될 것이다. 이러한 캡(cap)은 단백질, 펩타이드, 이온 및 설프하이드릴 그룹과 상호작용하는 다른 물질을 포함하고, 접합체 형성을 방지하거나 억제한다. 몇몇의 경우에, 접합되지 않은 조작된 항체는 동일한 또는 상이한 항체 상의 다른 유리 시스템과 결합하는 유리 시스템을 포함할 수 있다. 본원에 논의되는 바와 같이, 이러한 교차-반응성은 제작 절차 동안 다양한 오염물질을 유도할 수 있다. 몇몇의 실시형태에서, 조작된 항체는 접합 반응 전에 캡핑제거(uncapping)를 필요로 할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본원의 항체는 캡핑제거되고 접합할 수 있는 유리 설프하이드릴 그룹을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 본원의 항체는 천연 발생 디설파이드 결합을 방해하거나 재배열하지 않는 캡핑제거 반응에 적용된다. 대부분의 경우에 캡핑제거 반응은 표준 환원 반응(환원 또는 선택적 환원) 동안 발생할 것이다.

[0325] 6. DAR 분포 및 정제

[0326] 본 발명의 부위 특이적 항체와의 접합의 이점 중 하나는 좁은 DAR 분포를 포함하는 비교적 균질한 ADC 조제를 생성하는 능력이다. 이와 관련하여 개시되어 있는 작제물 및/또는 선택적 접합은 약물과 조작된 항체 사이의 화학양론적 비의 관점에서 샘플 내에 ADC 종들의 균질성을 제공한다. 상기 간략히 논의된 바와 같은 용어 "약물 대 항체 비" 또는 "DAR"은 약물 대 항체의 몰비를 나타낸다. 몇몇의 실시형태에서, 접합 조제는 이의 DAR 분포에 대하여 실질적으로 균질할 수 있고, 이는 조제 내에서 로딩 부위에 대해(즉, 유리 시스템 상에) 또한 균일한 특정 DAR(예를 들면, 2 또는 4의 DAR)을 갖는 부위-특이적 ADC의 우세한 종들임을 의미한다. 본 발명의 소정 실시형태에서, 부위-특이적 항체 및/또는 선택적 환원 및 접합의 사용을 통해 목적하는 균질성을 달성하는 것이 가능하다. 다른 바람직한 실시형태에서, 목적하는 균질성은 선택적 환원과 함께 부위-특이적 작제물의 사용을 통해 달성될 수 있다. 또 다른 특히 바람직한 실시형태에서, 조제는 분석적 또는 분취용(preparative) 크로마토그래피 기술을 사용하여 추가로 정제될 수 있다. 각각의 이들 실시형태에서 ADC 샘플의 균질성은 질량 분광측정법, HPLC(예를 들면, 크기 배제 HPLC, RP-HPLC, HIC-HPLC 등) 또는 모세관 전기영동을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 당해 분야에 공지되어 있는 다양한 기술을 사용하여 분석될 수 있다.

[0327] ADC 조제의 정제와 관련하여 목적하는 순도를 얻기 위해 표준 약제학적 조제 방법이 이용될 수 있다. 본원에 논의되는 바와 같은 액체 크로마토그래피 방법, 예를 들면, 역상(RP) 및 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)

는 약물 로딩 값에 의해 혼합물 중의 화합물을 분리할 수 있다. 몇몇의 경우에, 이온-교환(IEC) 또는 혼합-방식 크로마토그래피(MMC)는 또한 특정 약물 로드를 갖는 종들을 단리하는데 사용될 수 있다.

[0328] 개시되어 있는 ADC 및 이의 조제는 항체의 입체배치 및 적어도 부분적으로 접합을 수행하는데 사용된 방법에 따라 각종 화학양론적 몰비로 약물 및 항체 모이어티를 포함할 수 있다. 소정 실시형태에서, ADC당 약물 로딩은 1 내지 20개의 위헤드를 포함할 수 있다(즉, n은 1 내지 20이다). 다른 선택된 실시형태는 1 내지 15개의 위헤드로부터의 약물 로딩을 갖는 ADC를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, ADC는 1 내지 12개의 위헤드, 또는 바람직하게는 1 내지 10개의 위헤드를 포함할 수 있다. 소정의 바람직한 실시형태에서, ADC는 1 내지 8개의 위헤드를 포함할 것이다.

[0329] 이론적 약물 로딩은 비교적 높을 수 있지만, 실제적 제약, 예를 들면, 유리 시스템인 교차 반응성 및 위헤드 소수성은 응집체 및 다른 오염물질로 인하여 이러한 DAR을 포함하는 균질한 조제의 생성을 제한하는 경향이 있다. 즉, 보다 높은 약물 로딩, 예를 들면, 6 초과는 소정 항체-약물 접합체의 응집, 불용성, 독성 또는 세포 투과성의 손실을 야기할 수 있다. 이러한 우려의 관점에서, 본 발명에 의해 제공된 실제적 약물 로딩은 접합체당 1 내지 8개의 약물 범위일 수 있고, 즉, 여기서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 약물이 각각의 항체에 공유결합적으로 부착된다(예를 들면, IgG1의 경우, 다른 항체는 디설파이드 결합의 수에 따라 상이한 로딩 용량을 가질 수 있다). 바람직하게는 본 발명의 조성물의 DAR은 대략 2, 4 또는 6일 것이며, 특히 바람직한 양태에서 DAR은 대략 2를 포함할 것이다.

[0330] 본 발명에 의해 제공된 비교적 높은 수준의 균질성에도 불구하고, 개시되어 있는 조성물은 실제로 (IgG1의 경우에) 1 내지 8의 약물 화합물 범위를 갖는 접합체의 혼합물을 포함한다. 이와 같이, 개시되어 있는 ADC 조성물은 구성 항체의 대부분이 하나 이상의 약물 모이어티에 공유결합적으로 링크되고 (선택적 환원의 접합체 특이성에도 불구하고) 약물 모이어티가 다양한 티올 그룹에 의해 항체에 부착될 수 있는 접합체들의 혼합물을 포함한다. 즉, 접합 후 본 발명의 ADC 조성물은 다양한 농도로의 상이한 약물 로드(예를 들면, IgG1 항체당 1 내지 8개의 약물)를 갖는 접합체들의 혼합물을 (유리 시스템인 교차 반응성에 의해 주로 야기되는 소정 반응 오염물질과 함께) 포함할 것이다. 선택적 환원 및 제작-후 정제를 사용하여 접합체 조성물은 비교적 낮은 수준의 기타 ADC 종들(예를 들면, 1, 4, 6 등의 약물 로딩을 가짐)을 갖는 단일 우세한 목적하는 ADC 종들(예를 들면, 2의 약물 로딩을 가짐)을 다양으로 함유하는 지점으로 유도될 수 있다. 평균 DAR 값은 전체적으로(즉, 모든 ADC 종들이 함께 취해져) 조성물에 대한 약물 로딩의 가중 평균을 나타낸다. 이용되는 정량화 방법 및 상업적인 환경에서 비-우세 ADC 종들을 완전히 제거하는데 어려움에 있어서 내재하는 불확실성으로 인해, 허용되는 DAR 값 또는 사양은 종종 평균, 범위 또는 분포(즉, 2 +/- 0.5의 평균 DAR)로서 제공된다. 바람직하게는 상기 범위(즉, 1.5 내지 2.5) 내의 측정된 평균 DAR을 포함하는 조성물이 약제학적 환경에서 사용될 것이다.

[0331] 따라서, 소정 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 각각 +/- 0.5의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 평균 DAR을 갖는 조성물을 포함할 것이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 2, 4, 6 또는 8 +/- 0.5의 평균 DAR를 포함할 것이다. 마지막으로, 선택된 바람직한 실시형태에서 본 발명은 2 +/- 0.5의 평균 DAR을 포함할 것이다. 범위 또는 편차는 소정 바람직한 실시형태에서 0.4 미만일 수 있다. 따라서, 다른 실시형태에서 당해 조성물은 각각 +/- 0.3의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 평균 DAR, 2, 4, 6 또는 8 +/- 0.3의 평균 DAR, 더욱 더 바람직하게는 2 또는 4 +/- 0.3의 평균 DAR 또는 심지어 2 +/- 0.3의 평균 DAR를 포함할 것이다. 다른 실시형태에서 IgG1 접합체 조성물은 바람직하게는 각각 +/- 0.4의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 평균 DAR을 갖고 비교적 낮은 수준(즉, 30% 미만)의 비-우세한 ADC 종들을 갖는 조성물을 포함할 것이다. 다른 바람직한 실시형태에서, ADC 조성물은 비교적 낮은 수준(< 30%)의 비-우세한 ADC 종들을 갖는 각각 +/- 0.4의 2, 4, 6 또는 8의 평균 DAR를 포함할 것이다. 특히 바람직한 실시형태에서, ADC 조성물은 비교적 낮은 수준(< 30%)의 비-우세한 ADC 종들을 갖는 2 +/- 0.4의 평균 DAR을 포함할 것이다. 또 다른 실시형태에서, 우세한 ADC 종들(예를 들면, 2의 DAR)은 다른 DAR 종들에 대해 측정될 때 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 93% 초과, 95% 초과 또는 심지어 97% 초과, 99% 초과 또는 100% 초과로 존재할 것이다.

[0332] 하기 실시예에 상세히 설명되는 바와 같이, 접합 반응으로부터 ADC의 조제에서 항체당 약물의 분포는 통상적인 수단, 예를 들면, UV-Vis 분광광도측정법, 역상 HPLC, HIC, 질량 분광측정법, ELISA 및 전기영동에 의해 특성화될 수 있다. 항체당 약물의 관점에서 ADC의 정량적 분포도 또한 측정될 수 있다. ELISA에 의해, ADC의 특정 조제에서 항체당 약물의 평균 값이 측정될 수 있다. 그러나, 항체가(antibody value)당 약물의 분포는 항체-항원 결합에 의해 인식할 수 없으며 이것이 ELISA의 검출 한계이다. 또한, 항체-약물 접합체의 검출을 위한 ELISA 검정은 약물 모이어티가 항체, 예를 들면 중쇄 또는 경쇄 단편, 또는 특정 아미노산 잔기에 부착되는 경

우에 측정되지 않는다.

[0333] X. 제조 방법

[0334] 본 발명은, 1회 이상 용량의 본 발명의 항체 또는 ADC를 포함하는 하나 이상의 컨테이너를 포함하는 약제학적 팩 및 키트를 포함한다. 소정 실시형태에서, 상기 팩 또는 키트는 단위 용량을 함유하고, 이는 예를 들면, 하나 이상의 추가 제제 및 임의로 하나 이상의 항암제의 존재 또는 부재 하에 본 발명의 항체 또는 ADC를 포함하는 조성물의 소정량을 의미한다.

[0335] 본 발명의 키트는 일반적으로 적합한 컨테이너에 본 발명의 항체 또는 ADC의 약제학적으로 허용되는 제형 및 임의로 동일하거나 상이한 컨테이너 내에 하나 이상의 항암제를 함유할 것이다. 키트는 또한 진단 또는 병용 치료요법을 위한 다른 약제학적으로 허용되는 제형 또는 디바이스를 함유할 수 있다. 진단학적 디바이스 또는 기구의 예로는 증식성 장애와 관련된 세포 또는 마커(이러한 마커들의 전체 목록에 대해서는 상기를 참조한다)를 검출하거나, 모니터링하거나, 정량하거나 또는 프로파일링하는데 사용될 수 있는 것들이 포함된다. 특히 바람직한 실시형태에서, 상기 디바이스는 생체내에서 또는 시험관내에서 순환성 종양 세포를 검출하고/하거나, 모니터링하고/하거나, 정량하는데 사용될 수 있다(예를 들면, WO 2012/0128801을 참조한다). 또 다른 바람직한 실시형태에서, 순환성 종양 세포는 종양원성 세포를 포함할 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 키트는 또한 본 발명의 항체 또는 ADC를 항암제 또는 진단학적 제제와 조합하기 위한 적절한 시약을 함유할 수 있다(예를 들면, U.S.P.N. 7,422,739를 참조한다).

[0336] 키트의 구성성분들이 하나 이상의 액체 용액으로 제공되는 경우, 액체 용액은 비수성일 수 있지만, 수성 용액이 바람직하고, 멸균 수성 용액인 것이 특히 바람직하다. 키트 내의 제형은 또한 건조된 분말(들)로서 또는 적절한 액체의 첨가시 재구성될 수 있는 동결건조된 형태로 제공될 수도 있다. 재구성에 사용되는 액체는 별도의 컨테이너에 함유될 수 있다. 이러한 액체는 멸균의 약제학적으로 허용되는 완충제(들) 또는 기타 희석제(들), 예를 들면, 세균증식 정지성 주사용수, 포스페이트-완충된 염수, 링거액 또는 텍스트로스 용액을 포함할 수 있다. 키트가 본 발명의 항체 또는 ADC를 추가의 치료제 또는 제제와 조합하여 포함하는 경우, 용액은 물 등가의 조합으로 또는 과량의 다른 구성성분 중의 하나의 구성성분으로 사전-혼합될 수 있다. 대안으로, 본 발명의 항체 또는 ADC 및 임의의 항암제 또는 기타 제제는 환자에게 투여하기 전에 별개의 컨테이너 내에 별도로 유지될 수 있다.

[0337] 키트는 하나 또는 다중 컨테이너 및 컨테이너(들) 내에, 컨테이너 상에 또는 컨테이너와 결합된 라벨 또는 패키징 삽입물을 포함할 수 있고, 이는 동봉된 조성물이 선택된 질환 상태를 진단하거나 치료하는데 사용하기 위한 것임을 나타낸다. 적합한 컨테이너로는 예를 들면, 병, 바이알, 시린지 등이 포함된다. 컨테이너는 다양한 재료, 예를 들면, 유리 또는 플라스틱으로 이루어질 수 있다. 컨테이너(들)는 멸균 접근 포트를 포함할 수 있고, 예를 들면, 컨테이너는 정맥내 용액 백(bag) 또는 피하 주사 바늘에 의해 관통될 수 있는 스톱퍼(stopper)를 갖는 바이알일 수 있다.

[0338] 몇몇의 실시형태에서, 키트는 또한 제형을 대상체 내로 주사하거나 도입시킬 수 있거나 신체의 이환 부위에 적용시킬 수 있는, 항체 및 임의의 구성성분들을 환자에게 투여하기 위한 수단, 예를 들면, 하나 이상의 니들 또는 (사전-충전된 또는 빈) 시린지, 점안기, 피펫, 또는 다른 이러한 유사 기구를 함유할 수 있다. 본 발명의 키트는 또한 전형적으로, 예를 들면, 바이알 등을 함유하기 위한 수단, 및 목적하는 바이알 및 기타 기구를 배치하고 보유하는 취입-성형된 플라스틱 컨테이너와 같은 상업적 판매를 위한 밀폐된 곳에 다른 구성성분들을 포함할 것이다.

[0339] XI. 기타 사항들

[0340] 본원에 달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용된 과학적 및 기술적 용어들은 당해 분야 숙련자들에게 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 추가로, 달리 문맥에 의해 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함할 것이며 복수 용어는 단수를 포함할 것이다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제공된 범위는 양쪽 종점 및 종점들 사이의 모든 점들을 포함한다. 따라서, 2.0 내지 3.0의 범위는 2.0, 3.0 및 2.0과 3.0 사이의 모든 점들을 포함한다.

[0341] 일반적으로, 본원에 기술된 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 면역학, 미생물학, 유전학 및 화학의 기술은 당해 분야에 익히 공지되어 있고 통상적으로 사용되는 것들이다. 또한, 이러한 기술과 관련하여 본원에서 사용되는 명명법도 당해 분야에서 통상적으로 사용된다. 본 발명의 방법 및 기술은 일반적으로 당해 분야에 익히 공지되어 있는 통상적인 방법에 따라서 그리고 달리 지시되지 않는 한 본 명세서 전체에 걸쳐 인용된 다양한 참조문헌

에 기술된 바와 같이 수행된다.

XII. 참조

어구 "인용에 의해 포함됨"이 특정 참조문헌과 관련하여 사용되거나 사용되지 않는지의 여부와 관계없이, 본원에 인용된 모든 특허들, 특허 출원들 및 공보들 및 전자적으로 이용가능한 자료(예를 들면, GenBank 및 RefSeq에서의 뉴클레오타이드 서열 제출물, 및 예를 들면, SwissProt, PIR, PRF, PBD, 및 GenBank와 RefSeq에서 주해가 달린 암호화 영역으로부터의 번역물에서의 아미노산 서열 제출물)의 완전한 개시내용은 인용에 의해 포함된다. 상기 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 이어지는 실시예는 단지 명료한 이해를 위해 제공되었다. 이로부터 불필요하게 제한하는 것으로 이해되지 않아야 한다. 본 발명은 도시되고 기술된 정확한 상세설명에 제한되지 않는다. 당해 분야 숙련자에게 명백한 변형은 청구범위에 의해 정의된 본 발명에 포함된다. 본원에 사용된 임의의 섹션 표제는 단지 조직상 목적을 위한 것이며 기술된 주제를 제한하는 것으로 간주되지 않아야 한다.

XIII. 서열 목록 요약

하기 표 2에 요약된 바와 같은 다수의 핵산 및 아미노산 서열을 포함하는 서열목록이 본 출원에 첨부되어 있다.

표 2

서열번호	설명
1	DLL3 이소형 1 단백질
2	DLL3 이소형 2 단백질
3	에피토프 SC16.23 단백질
4	에피토프 SC16.34 & SC 16.56 단백질
5	카파 경쇄 불변 영역 단백질
6	IgG1 중쇄 불변 영역 단백질
7	C220S IgG1 중쇄 불변 영역 단백질
8	C220Δ IgG1 중쇄 불변 영역 단백질
9	C214Δ 카파 경쇄 불변 영역 단백질
10	C214S 카파 경쇄 불변 영역 단백질
11	람다 경쇄 불변 영역 단백질
12	C214Δ 람다 경쇄 불변 영역 단백질
13	C214S 람다 경쇄 불변 영역 단백질
14	SC16.56 ss1 및 ss2 전장 경쇄 단백질
15	SC16.56 ss3 및 ss4 전장 중쇄 단백질
16	SC16.56 ss1 전장 중쇄 단백질
17	SC16.56 ss2 전장 중쇄 단백질
18	SC16.56 ss3 전장 경쇄 단백질
19	SC16.56 ss4 전장 경쇄 단백질
20	SC16.3 VL DNA (암호화된 단백질과 정렬됨)
21	SC16.3 VL 단백질
22	SC16.3 VH DNA (암호화된 단백질과 정렬됨)
23	SC16.3 VH 단백질
24-387	서열번호 20 내지 서열번호 23에서와 같은 추가의 무린 클론
388-407	서열번호 20 내지 서열번호 23에서와 같은 사람화된 클론
408, 409, 410	hSC16.13 CDRL1, CDRL2, CDRL3

411, 412, 413	hSC16.13 CDRH1, CDRH2, CDRH3
414, 415, 416	hSC16.15 CDRL1, CDRL2, CDRL3
417, 418, 419	hSC16.15 CDRH1, CDRH2, CDRH3
420, 421, 422	hSC16.25 CDRL1, CDRL2, CDRL3
423, 424, 425	hSC16.25 CDRH1, CDRH2, CDRH3
426, 427, 428	hSC16.34 CDRL1, CDRL2, CDRL3
429, 430, 431	hSC16.34 CDRH1, CDRH2, CDRH3
432, 433, 434	hSC16.56 CDRL1, CDRL2, CDRL3
435, 436, 437	hSC16.56 CDRH1, CDRH2, CDRH3

[0347]

[0348]

I. 실시예

[0349]

따라서 상기 일반적으로 기술된 본 발명은, 하기 실시예를 참조하여 더욱 쉽게 이해될 것이고, 이는 예시로서 제공되며 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 실시예는 하기 실험이 모든 또는 유일하게 수행되는 실험임을 나타내는 것으로 의도되지 않는다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 °C이고, 압력은 대기압이거나 대기압 부근이다.

[0350]

PDX 종양 세포 유형은 특정 종양 세포주를 나타내는 약어에 이은 숫자로 나타낸다. 시험된 샘플의 계대수는 샘플 명칭에 첨부된 p0-p#에 의해 나타내어지고, 여기서, p0은 환자 종양으로부터 직접 얻어진 계대되지 않은 샘플을 나타내고, p#은 시험 전에 종양이 마우스를 통해 계대된 횟수를 나타낸다. 본원에서 사용되는 종양 유형 및 아형의 약어는 하기와 같이 표 3에 나타낸다:

표 3

종양 유형	약어	종양 아형	약어
유방	BR		
		에스트로겐 수용체 양성 및/또는 프로게스테론 수용체 양성	BR-ERPR
		ERBB2/Neu 양성	BR- ERBB2/Neu
		HER2 양성	BR-HER2
		삼중-음성	TNBC
		삼중-음성의 클라우딘 아형	TNBC-CL
결장직장	CR		
자궁내막	EM		
위	GA		
		확산성 선암종	GA-Ad-Dif/Muc
		장 선암종	GA-Ad-Int
		기질 종양	GA-GIST
교모세포종	GB		
두경부	HN		
신장	KDY		
		투명 신세포 암종	KDY-CC
		유두상 신세포 암종	KDY-PAP
		이행 세포 또는 요로상피 암종	KDY-URO
		알려지지 않음	KDY-UNK
간	LIV		
		간세포 암종	LIV-HCC
		담관 암종	LIV-CHOL
림프종	LN		
폐	LU		
		선암종	LU-Ad

[0351]

		유암종	LU-CAR
		거대 세포 신경내분비	LU-LCC
		비-소세포	NSCLC
		편평 세포	LU-SCC
		소세포	SCLC
		방추 세포	LU-SPC
난소	OV		
		투명 세포	OV-CC
		자궁내막	OV-END
		혼합 아형	OV-MIX
		악성 혼합 증배엽성	OV-MMMT
		점액성	OV-MUC
		신경내분비	OV-NET
		유두상 장액성	OV-PS
		장액성	OV-S
		소세포	OV-SC
		이행 세포 암종	OV-TCC
췌장	PA		
		선포 세포 암종	PA-ACC
		십이지장 암종	PA-DC
		점액성 선암종	PA-MAD
		신경내분비	PA-NET
		선암종	PA-PAC
		선암종 외분비형	PA-PACe
		관성 선암종	PA-PDAC
		팽대 선암종	PA-AAC
전립선	PR		
피부	SK		
		흑색종	MEL
		편평 세포 암종	SK-SCC
		포도막 흑색종	UVM

[0352]

[0353] 실시예 1

[0354] 전체 전사체 서열분석을 이용한 흑색종에서의 DLL3 발현의 확인

[0355] 고형 종양의 세포 이질성을 특성확인하기 위해서, 이들은 암 환자에 존재하고 임상학적으로 관련되어 있는 치료학적 체제를 식별하므로, 당해 분야에 인지되어 있는 기술을 이용하여 거대 PDX 종양 뱅크(bank)를 개발하여 유지하였다. 다수의 별개의 종양 세포주를 포함하는 PDX 종양 뱅크는, 면역손상된 마우스에서, 흑색종(MEL)을 포함하는 각종 악성 고형 종양에 걸린 암 환자로부터 본래 수득된 종양 세포의 다중 계대를 통해 증식되었다. 낮은 계대 PDX 종양은 이들의 자연 환경에서의 종양을 대표하고, 종양 성장을 유도하는 근본적인 메커니즘 및 현재 치료요법에 대한 내성에 임상학적으로 관련된 이해를 제공한다.

[0356] 전체 전사체 분석을 수행하기 위해서, MEL PDX 종양(예를 들면, MEL3 및 MEL13)을, 이들이 800 내지 2000mm²에 도달한 후에 마우스로부터 절제하였다. 절제된 PDX 종양을 당해 분야-인식된 효소적 분해 기술(예를 들면, U.S.P.N. 2007/0292414를 참조한다)을 이용하여 단일 세포 현탁액으로 해리시켰다. 무린 세포 함량이 5%를 초

과한 몇몇의 경우에, PDX 종양 샘플을 비오틴화된 항-마우스 CD45 및 H-2K^d 항체 및 스트랩트아비딘-코팅된 철 비드와 함께 인큐베이션하여 마우스 세포를 고갈시켰다. 마우스 세포의 고갈 후, 1%의 2-메르캅토에탄올(Qiagen)이 보충된 RLtplus RNA 용해 완충액에 용해시키고, 용해물을 -80°C에서 동결시키고, 이어서 RNeasy 단리 키트(Qiagen)를 이용한 RNA 추출을 위해 상기 용해물을 해동시킴으로써 종양 세포 또는 조직으로부터 RNA를 추출하였다. 대안으로, RNA Later®(Ambion)에 보존되었던 초기 MEL종양 절제 샘플(예를 들면, MEL26) 또는 포도막 흑색종으로부터의 초기 조직 생검 재료(예를 들면, UVM1)를 프로세싱하였고, 제조업자의 지침에 따라 RNA를 단리하였다. 마지막으로, Nanodrop 분광광도측정기(Thermo Scientific) 및/또는 Bioanalyzer 2100(Agilent Technologies)을 이용하여 RNA를 정량하였고, 얻어진 총 RNA 조제를 차세대 서열분석 및 유전자 발현 분석에 의해 평가하였다.

[0357] 고품질 RNA의 전체 전사체 서열분석을 수행하였고, 그 결과는 Oligo Ligation/Detection(SOLiD) 4.5 또는 SOLiD 5500x1 차세대 서열분석 시스템(Life Technologies)에 의한 Applied Biosystems(ABI) 서열분석을 이용하여 분석하였다. 저 투입(input) 총 RNA에 대해 고안된 ABI 또는 Ovation RNA-Seq System V2™(NuGen Technologies)로부터 변형된 전체 전사체 프로토콜을 이용하여 벌크 MEL 종양 샘플로부터의 1ng RNA로부터 생성된 cDNA를 이용하여 SOLiD 전체 전사체 분석을 수행하였다. 얻어진 cDNA 라이브러리를 단편화하였고, 바코드 어댑터를 추가하여 서열분석 실행 동안 상이한 샘플들로부터의 단편 라이브러리의 풀링을 가능하게 하였다. 데이터는 공개된 사람 게놈의 NCBI 버전 hg19.2를 이용하여 RefSeq 버전 47에 의해 주해된 바와 같은 34,609 유전자에 대해 맵핑된 SOLiD 플랫폼에 의해 생성되었고, 대부분의 샘플에서 RNA 수준의 입증가능한 측정값을 제공하였다. SOLiD 플랫폼으로부터의 서열분석 데이터는 명목상 유전자의 엑손 영역에 대해 맵핑된 측정법 RPM(100만당 판독) 또는 RPKM(100만당 킬로베이스당 판독)을 이용한 전사물 발현 값으로서 나타내고, 이는 기본 유전자 발현 분석이 정규화되어 RPM_전사물 또는 RPKM_전사물로서 열거되는 것을 가능하게 한다. 도 1에 나타낸 바와 같이, DLL3 mRNA 발현은 정상 멜라닌 세포, 및 시험된 MEL PDX 종양 세포주 중 몇몇(예를 들면, MEL3, MEL13)에서 상승되었고, 한편, 다른 MEL 및 UVM PDX 종양 세포주(예를 들면, MEL26, UVM1)에서는 DLL3 mRNA 발현이 더 낮았다.

[0358] MEL 종양의 서브세트에서의 상승된 DLL3 mRNA 발현의 확인은, DLL3이 흑색종에서 잠재적 진단학적 및/또는 면역치료학적 표적으로서 추가의 평가를 받을 자격이 있을 수 있다는 예비 징후였다.

[0359] **실시예 2**

[0360] **qRT-PCR을 이용한 종양에서의 DLL3 mRNA의 검출**

[0361] MEL에서의 DLL3의 mRNA 발현을 확인하기 위해서, 상업 표준 프로토콜에 따라 Fluidigm BioMark™ HD System을 이용하여 MEL PDX 세포주에 대해 qRT-PCR을 수행하였다. 실시예 1에 기술된 바와 같이 벌크 MEL PDX 종양 세포로부터 RNA를 추출하였다. 제조업자의 지침에 따라 High Capacity cDNA Archive 키트(Life Technologies)를 이용하여 1ng의 RNA를 cDNA로 전환시켰다. 이어서, DLL3-특이적 Taqman R검정을 이용하여 사전-증폭된 cDNA 재료를 후속적 qRT-PCR 실험에 사용하였다.

[0362] 정상 피부 세포 및 멜라닌 세포에서의 발현을 초기 MEL 생검 및 MEL PDX 세포주에서의 발현과 비교하였다(도 2; 각각의 점은 내인성 대조군/정규화 유전자에 대한 정규화 후 고유한 개별 정상 조직 또는 PDX 세포주의 상대적 발현을 나타내고; 수평선은 유사한 샘플의 각각의 세트에서의 샘플들의 기하 평균을 나타낸다). 하기 모든 예에서, DLL3의 높은 발현은, 멜라닌 세포, MELp0 및 MEL PDX 샘플에 대한 기하 평균의 평균값보다 더 큰 발현을 갖는 종양으로서 정의되고, 이는 대략 1×10^5 이다. 3개의 정상 피부 샘플, 2개의 각질세포 샘플, 및 2개의 정상 사람 이배체 섬유아세포 샘플(총괄적으로 정상 피부로 표시됨, 도 2)에서는 DLL3 mRNA가 검출되지 않았다. 대조적으로, 5개 중 4개의 정상 멜라닌 세포 샘플에서 높은 DLL3 mRNA 발현이 나타났다. 유사하게, 25/42 MEL PDX를 포함하는 MEL PDX의 약 절반에서 높은 DLL3 mRNA가 검출되었다. 이러한 관찰은 MEL의 초기 생검 샘플(MELp0)로 확대되고, 이는 5/7 초기 MEL 생검 샘플에서 DLL3 mRNA가 검출되었음을 보여주었다. 이는 동일한 환자로부터 PDX 모델을 확립하는데 사용된 2개의 초기 생검(p0) 샘플을 포함하고, 여기서, 본 발명자들은 초기 생검 및 확립된 PDX 세포주 둘 다 DLL3 M군의 동등한 발현 수준을 가짐을 확인하였다. 구체적으로는 p0 초기 생검 샘플 및 계대된 PDX 샘플 둘 다 DLL3 mRNA의 높은 발현을 가진 MEL19가 있다. 이는 DLL3 mRNA의 발현이 단지 마우스에서의 MEL PDX 계대의 결과는 아님을 입증한다.

[0363] 상기 qRT-PCR 결과는 실시예 1에서 관찰된 결과와 유사하였고, 이는 정상 멜라닌 세포 및 MEL PDX의 약 절반 둘다에서의 DLL3의 mRNA 발현을 입증한다. 그러나, qRT-PCR은, 섬유아세포 및 각질세포를 포함하는 정상 피부의

다른 구성성분들이 DLL3 mRNA의 발현을 갖지 않음을 보여주었다. qRT-PCR 결과는 다수의 MEL PDX가 높은 DLL3을 발현함을 입증하고, 이는 DLL3이 흑색종에 대한 치료제의 개발에 있어 좋은 표적일 수 있음을 나타낸다.

[0364] 실시예 3

[0365] 마이크로어레이를 이용한 종양에서의 DLL3 mRNA 발현의 측정

[0366] 상기 실시예 1 및 실시예 2로부터의 결과를 확인하기 위해 마이크로어레이 분석을 이용하여 DLL3 mRNA 발현을 측정하였다. 피부, 말초혈 단핵 세포(PBMC), 유방, 결장, 심장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 비장 및 위를 포함하는 정상 세포로부터 그리고 MEL PDX 세포주로부터 실질적으로 실시예 1에 기술된 바와 같이 1 내지 2 μ g의 전체 종양 총 RNA가 유도되었다. 사람 게놈에 27,958 유전자 및 7,419 lncRNA에 대해 고안된 50,599 생물학적 프로브를 함유하는 Agilent SurePrint GE Human 8x60 v2 마이크로어레이 플랫폼을 이용하여 샘플을 분석하였다. 표준 산업 관례(Standard industry practice)를 이용하여 강도 값을 정규화하고 전환시켜 각각의 샘플에 대한 유전자 발현을 정량하였다. 각각의 샘플에서의 DLL3 발현의 정규화된 강도는 도 3에 플롯팅하고, 각각의 종양 유형에 대해 유도된 기하 평균은 수평 바로 나타낸다.

[0367] 도 3은 DLL3의 mRNA 발현이, 정상 조직에서 검출된 백그라운드 발현만을 갖는 정상 조직에 비하여 MEL PDX에서 100배 상승됨을 보여준다. 구체적으로, MEL19는 4800의 정규화된 강도 값을 갖고, 한편, MEL6은 744의 정규화된 강도 값을 갖고, 이는 MEL6 PDX에서의 mRNA의 수준이 보다 낮음을 나타낸다. 이는 실시예 2에서의 mRNA 발현 결과를 확인하고, 이 데이터를 확대하여 실험된 정상 조직 초과 MEL PDX에서의 발현의 양호한 치료학적 윈도우(therapeutic window)가 존재함을 시사한다.

[0368] 실시예 4

[0369] The Cancer Genome Atlas로부터의 종양에서의 DLL3 발현

[0370] MEL 종양에서의 DLL3 mRNA의 과발현은 The Cancer Genome Atlas(TCGA)로서 알려져 있는 종양 및 정상 샘플의 대량의 공공의 이용가능한 데이터셋을 이용하여 확인하였다. IlluminaHiSeq_RNASeqV2 플랫폼으로부터의 DLL3 발현 데이터는 TCGA Data Portal(<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/tcgaDownload.jsp>)로부터 다운로드되었고, 이들 데이터를 분석하여 각각의 유전자의 개별 엑손들로부터의 관독을 집합하여 100만 맵핑된 관독당 엑손의 킬로베이스당 단일 값 관독(RPKM)을 생성하였다. 도 4a는 TCGA 데이터베이스에서 발견된 정상 조직에 비하여 초기 MEL 종양의 약 절반에서 DLL3 발현이 실질적으로 상승함을 보여준다. 대조적으로, 정상 유방, 신장, 결장, 폐 및 전립선 조직에서의 매우 낮은 RPKM 수준은 DLL3 발현의 결여를 입증한다. 이들 데이터는, 다수의 MEL 종양에서 상승된 DLL3 mRNA가 발견되지만, 정상 조직에서는 발견되지 않을 수 있다는 이전의 발견을 확인시켜 주고, 이는 정상 조직 초과 양호한 치료학적 지수가 존재하고, 따라서, 항-DLL3 항체 및 ADC가 이들 종양에 대해 유용한 치료제일 수 있음을 의미한다.

[0371] 도 4b는 MEL TCGA 종양의 서브셋에 대한 카플란 마이어 생존 곡선을 나타내고, 여기서, 환자 생존율 데이터가 이용가능하였다. 흑색종 종양에서 환자들은 DLL3 mRNA의 고발현, 즉, 역치 지수 값 초과 발현 또는 DLL3 mRNA의 저발현, 즉, 역치 지수 값 미만의 발현에 기초하여 계층화되었다. 역치 지수 값은 RPKM 값들의 산술 평균으로서 계산되었고, 이는 11.1인 것으로 계산되었다.

[0372] 플롯 아래에 열거되는 "위험이 있는 환자수"는 각각의 환자가 처음으로 진단된 날(0일) 이후 2000일마다 데이터 세트에 남아 있는 생존 환자의 수를 나타낸다. 흑색종 환자 생존에 대한 DLL3 발현의 예후 관련성(prognostic relevance)은 270명의 환자에 대한 TCGA 생존 및 DLL3 RNA-Seq 발현 데이터에 Cox 비례 위험 회귀 모델(proportional hazards regression model)을 피팅함으로써 추정되었다. 이는 R '생존' 패키지의 'coxph' 기능을 이용하여 수행하였다. DLL3 발현은 1.009의 위험률(hazard ratio)(95% 신뢰 구간 1.004 내지 1.014)로 유의한 변수(Wald 시험에 의해 p=0.00074)인 것으로 발견되었다. 이들 데이터는, DLL3의 고발현을 나타내는 MEL 종양을 지닌 환자가 DLL3의 저발현을 나타내는 MEL 종양을 지닌 환자와 비교하여 훨씬 더 짧은 생존 시간을 가짐을 보여준다. 따라서, 흑색종 종양에서의 DLL3의 고발현은 좋지 못한 생존율과 상호 관련되어 있고, 흑색종을 치료하는 항-DLL3 치료요법의 유용성 및 어떠한 치료 결정이 이루어질 수 있는지에 기초한 예후 바이오마커로서의 DLL3 발현의 유용성을 강조한다.

[0373] DLL3 발현이 진단시 질환 진행의 병기와 상호관련되어 있는지를 결정하기 위해, 각각의 TCGA 샘플과 관련된 병리 보고를 이용하였다. 지지적인 병리 코멘트에서 병기가 명확하게 제공되지 않은 경우, 종양은 TCGA 데이터 세트를 지지하는 메타데이터에 제시된 데이터에 기초하여 문헌[AJCC 7th Edition guidance on Melanoma of the Skin Staging]에 따라 스테이징하였다. DLL3 발현에 대한 역치 지수 값은 병기 I, II, III 및 IV에 대해 각각

10.3, 13.4, 7.7 및 17인 것으로 발견되었다. 분석의 결과는, 병기 II 환자에서 DLL3 발현이 1.001의 위험률 (95% 신뢰 구간 1.004 내지 1.017)로 유의한 변수($p=0.0029$)인 것으로 발견되었음을 보여주었고, 이는 질환의 보다 빠른 진행 및 좋지 못한 예후를 갖는 환자가 DLL3의 발현을 증가시켰음을 의미한다. 또한, DLL3 발현은 병기 III 환자에 대해 유의한 변수인 것으로 발견되었다(도 4c). 이는 초기 병기의 비-전이성 흑색종에서의 DLL3 발현이 좋지 못한 예후의 유용한 바이오마커임을 보여주고, 심지어 DLL3을 발현하는 초기 병기 환자도 항-DLL3 치료요법 또는 다른 흑색종 치료제로 치료할 것을 주장한다.

[0374] 실시예 5

[0375] 항-DLL3 항체의 생성

[0376] 항-DLL3 무린 항체를 하기와 같이 생성하였다. 제1 면역화 캠페인에서, 3마리의 마우스(각각 하기 스트레인들로부터의 1마리: Balb/c, CD-1, FVB)에 동등한 용적의 TiterMax[®] 또는 명반 항원보강제로 유화된 사람 DLL3-Fc 단백질(hDLL3-Fc)을 접종했다. hDLL3-Fc 용합 작제물은 Adipogen International(카탈로그 번호 AG-40A-0113)에서 구매했다. 초기 면역화는 TiterMax 중의 마우스당 10 μ g의 hDLL3-Fc의 에멀전으로 수행하였다. 이어서, 마우스를 명반 항원보강제 중의 마우스당 5 μ g의 hDLL3-Fc로 격주로 부스팅(boosting)하였다. 용합 전 최종 주사는 PBS 중의 마우스당 5 μ g의 hDLL3-Fc로 이루어졌다.

[0377] 제2 면역화 캠페인에서, 6마리의 마우스(각각 하기 스트레인들 중 2마리: Balb/c, CD-1, FVB)에 TiterMax[®] 또는 명반 항원보강제로 유화된 사람 DLL3-His 단백질(hDLL3-His)을 접종했다. hDLL3-His를 과발현시키도록 조작된 CHO-S 세포의 상청액으로부터 재조합 hDLL3-His 단백질을 정제했다. 초기 면역화는 TiterMax 중의 마우스당 10 μ g의 hDLL3-His의 에멀전으로 이루어졌다. 이어서, 마우스를 명반 항원보강제 중의 마우스당 5 μ g의 hDLL3-His로 격주로 부스팅하였다. 최종 주사는 hDLL3을 과발현시키도록 조작된 2×10^5 HEK-293T 세포로 이루어졌다.

[0378] 사람 DLL3에 대해 특이적인 마우스 IgG 항체를 위한 마우스 혈청을 스크리닝 하기 위해 고체상 ELISA 검정을 사용하였다. 백그라운드를 초과하는 양성 신호는 DLL3에 대해 특이적인 항체를 나타냈다. 간략하게, 96웰 플레이트를 ELISA 코팅 완충제 중에서 0.5 μ g/ml의 재조합 DLL3-His로 밤새 코팅했다. 0.02%(v/v) Tween 20을 함유하는 PBS로 세척한 후, 웰들을 PBS 중의 3%(w/v) BSA 200 μ L/웰로 실온(RT)에서 1시간 동안 차단했다. 마우스 혈청을 적정하고(1:100, 1:200, 1:400 및 1:800), 50 μ L/웰로 DLL3 코팅된 플레이트에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척한 후 PBS 중의 3% BSA-PBS 또는 2% FCS에 1:10,000으로 희석된 50 μ L/웰 HRP-표지된 염소 항-마우스 IgG로 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 다시 플레이트를 세척하였고, 40 μ L/웰의 TMB 기질 용액(Thermo Scientific)을 실온에서 15분 동안 첨가했다. 발색 후, 동등한 용적의 2N H₂SO₄를 첨가하여 기질 발색을 중지시키고 플레이트를 OD 450에서 분광광도측정계로 분석했다.

[0379] 혈청-양성 면역화된 마우스를 희생시키고 배류 림프절(슬와, 서혜부 및 내측 장골)을 절개하고 항체 생산성 세포를 위한 공급원으로서 사용하였다. B 세포의 세포 현탁액(hDLL3-Fc 면역화된 마우스로부터의 대략 229×10^6 세포 및 hDLL3-His 면역화된 마우스로부터의 510×10^6 세포)을, 모델 BTX Hybrimmune System(BTX Harvard Apparatus)을 사용하는 전자 세포 용합에 의해 비-분비성 P3x63Ag8.653 골수종 세포와 1:1의 비로 용합하였다. 세포를 아자세린이 보충된 DMEM 배지, 15% 태아 클론 I 혈청, 10% BM Condimed(Roche Applied Sciences), 1mM 비필수 아미노산, 1mM HEPES, 100IU 페니실린-스트렙토마이신 및 50 μ M 2-머캅토에탄올로 이루어진 하이브리도마 선택 배지에 재현탁시켰고, 플라스크당 100mL 선택 배지로 4개의 T225 플라스크에서 배양했다. 플라스크를 5% CO₂ 및 95% 공기를 함유하는 가습된 37 $^{\circ}$ C 인큐베이터에 6 내지 7일 동안 두었다.

[0380] 용합 후 6일 또는 7일째에 하이브리도마 라이브러리 세포를 플라스크로부터 수집하였고, hDLL3-Fc 면역화 캠페인을 위한 64 Falcon 96-웰 플레이트 및 hDLL3-His 면역화 캠페인을 위한 48 96-웰 플레이트에 200 μ L의 보충된 하이브리도마 선택 배지(상기 기술된 바와 같음)의 (FACS Aria I 세포 분류기를 사용하여) 웰당 1개의 세포로 플레이트링했다. 차후 라이브러리 시험 및 스크리닝을 위해 나머지 라이브러리를 액체 질소에서 보관했다.

[0381] 하이브리도마를 10일 동안 배양하였고 하기와 같이 수행된 유동 세포측정법을 이용하여 hDLL3에 대해 특이적인 항체에 대해 상청액을 스크리닝했다. DLL3을 과발현하도록 조작된 1×10^5 /웰의 HEK-293T 세포를 25 μ L 하이브리도마 상청액과 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 PBS/2% FCS로 세척하였고, 이어서, PBS/2% FCS 중에 1:300으로 희석된 Fc 단편 특이적 2차 항체인 DyeLight 649 표지된 염소-항-마우스 IgG 샘플당 25 μ L와 인큐베이션하였다. 15분의 인큐베이션 후, 세포를 PBS/2% FCS로 2회 세척하였고 DAPI를 갖는 PBS/2% FCS에 재-현탁시켰고

이소형 대조군 항체로 염색된 세포의 형광성을 초과하는 형광성에 대해 유동 세포측정법으로 분석했다.

[0382] hDLL3-His 면역화 캠페인은 대략 50 뮤린 항-hDLL3 항체를 수득하였고 hDLL3-Fc 면역화 캠페인은 대략 90 뮤린 항-hDLL3 항체를 수득하였다.

[0383] **실시예 6**

[0384] **항-DLL3 항체의 결합 특성**

[0385] 상기 실시예 5에 제시된 바와 같이 생성된 선택된 항-DLL3 항체의 결합 특성을 분석하기 위해서 각종 방법을 사용하였다. 항체는 친화도, 동역학, 빈닝 및 hDLL3 단백질 상의 결합 위치에 관해 특성확인되었다(도 5).

[0386] hDLL3 단백질에 대한 선택된 항체의 친화도는 BIAcore 2000(GE Healthcare)을 이용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정하였다. 항-마우스 항체 포획 키트를 사용하여 CM5 바이오센서 칩 상에 마우스 항-DLL3 항체를 고정화하였다. 각각의 항원 주사 사이클 전에, 2분의 접촉 시간 및 5 μL/분의 유속으로 2 μg/mL의 농도의 뮤린 항체가 표면 상에 포획되었다. 기저선으로부터의 포획된 항체 로딩은 80 내지 120 반응 단위에서 일정하였다. 항체 포획 및 1분 기저선 후, 단량체성 hDLL3-His 항원은 4분의 회합 페이즈(phase), 이어서, 4분의 해리 페이즈 동안 5 μL/분의 유속으로 25nM, 12.5nM 및 6.25nM의 농도로 표면에 걸쳐 이동되었다. 항-마우스 항체 포획 키트는 각각의 사이클 후에 10 μL/분으로 10mM 글리신, pH 1.7의 2분의 접촉 시간으로 재생되었다. 데이터는 특정 항체 표면 반응으로부터 대조군 마우스 IgG 표면 반응을 감산함으로써 프로세싱되었고, 데이터는 회합 및 해리 페이즈에 대해 버림계산되었다. 얻어진 반응 곡선을 이용하여 1:1 랭뮤어 결합 모델을 피팅하였고 BiaEvaluation 소프트웨어 3.1(GE Healthcare)을 이용하여 산출된 k_{on} 및 k_{off} 동역학 상수를 이용하여 겉보기 친화도를 생성하였다. 선택된 항체는 나노몰 범위의 hDLL3에 대한 친화도를 나타냈다(도 5).

[0387] hDLL3 단백질에 대한 항체의 친화도는 또한 하기와 같이 ForteBio RED로 생성된 동역학 곡선으로부터 측정하였다. 항-DLL3 항체는 3분의 접촉 시간 및 1000rpm의 유속으로 항-마우스 Fc 포획 바이오센서 상에 고정화되었다. 기저선으로부터의 포획된 항체 로딩은 0.3 내지 1 단위에서 일정하였다. 항체 포획 및 30초 기저선 후, 바이오센서를 1000rpm의 진탕 속도의 hDLL3-His의 200nM 용액에 4분의 회합 페이즈, 이어서, 3분의 해리 페이즈 동안 침지하였다. 바이오센서는 각각의 사이클 후에 10mM 글리신, pH 1.7에 침지함으로써 재생되었다. 데이터는 특정 항체 반응으로부터 대조군 마우스 IgG 표면 반응을 감산함으로써 프로세싱되었고, 데이터는 회합 및 해리 페이즈에 대해 버림계산되었다. 회합 및 해리 곡선을 사용하여 선택된 항체의 친화도를 추정하였다.

[0388] ForteBio RED를 이용하여 항체 결합을 측정하여 동일하거나 상이한 빈에 결합한 경쟁 항체들을 확인하였다. 참조 항체(Ab1)는 항-마우스 포획 칩 상에 포획되었고, 이어서, 고농도의 비-결합 항체가 칩을 차단하는데 사용되었고, 기저선이 수집되었다. 이어서, 단량체성 재조합 사람 DLL3-Flag(Adipogen International)가 특이적 항체(Ab1)에 의해 포획되었고, 틱은 대조군으로서의 동일한 항체(Ab1)를 갖는 웰에 또는 상이한 시험 항체(Ab2)를 갖는 웰에 침지되었다. 새로운 항체와의 추가의 결합이 관찰된 경우, 이어서, Ab1 및 Ab2는 상이한 빈에 존재하는 것으로 측정되었다. 추가의 결합이 발생하지 않은 경우, 이어서, 대조군 Ab1과의 결합 수준을 비교함으로써 측정된 바와 같이 Ab2는 동일한 빈에 존재하는 것으로 측정되었다. 당해 분야에 공지되어 있는 바와 같이, 이러한 프로세스는 96-웰 플레이트에서 고유한 빈을 제시하는 항체의 전체 열을 이용하여 고유한 항체의 대형 라이브러리를 스크리닝하도록 확대될 수 있다. 시험된 항-DLL3 항체는 적어도 9개의 상이한 빈들(도 5에서 빈 A 내지 I로서 명명됨)에 결합하였다. DLL3 항원의 겉보기 크기(여기서, ECD는 대략 56kD이다) 및 사용된 빈닝 방법의 해상도에 기초하여, 9개의 식별된 빈들은 DLL3 세포외 항원 상에 존재하는 빈들의 대다수를 나타내는 것으로 생각된다.

[0389] **실시예 7**

[0390] **항-DLL3 항체의 서열분석**

[0391] 실시예 5에서 상기 기술된 바와 같이 생성된 항체를 DLL3에 대한 이들의 친화도에 기초하여 서열분석하기 위해 선택하였다. 원하는 항체를 발현하는 하이브리도마 세포를 Trizol[®] 시약(Trizol[®] Plus RNA 정제 시스템, Life Technologies)에 용해시켜 항체를 암호화하는 RNA를 조제하였다. 10⁴ 내지 10⁵ 세포를 1mL Trizol에 재-현탁시켰고 200 μL 클로로포름을 첨가한 후 격렬하게 진탕시켰다. 이어서, 샘플을 4℃에서 10분 동안 원심분리하였고 수성 상을 신선한 미세원심분리 튜브(microfuge tube)에 이동시켰고, 동등한 용적의 70% 에탄올을 첨가했다. 샘플을 RNeasy Mini 스핀 컬럼 상에 로딩하였고, 2mL 수집 튜브에 넣었고, 제조업자의 지침에 따라서 프로세싱

하였다. 총 RNA를 100 µL RNase-비함유 물을 스핀 컬럼 막에 직접 첨가함에 의한 용출에 의해 추출했다. RNA 조제의 양을 1% 아가로스 겔 중에서 3 µL를 분획화하여 측정할 후 사용할 때까지 -80°C에서 보관하였다.

[0392] 모든 마우스 Ig 이소형에 대해 특이적인 3' 마우스 C_γ 프라이머와 조합하여 완전한 마우스 V_H 레퍼토리를 표적 화하도록 고안된 32개의 마우스 특이적 리더 서열 프라이머를 포함하는 5' 프라이머 믹스를 사용하여 각각의 하이브리도마의 Ig 중쇄의 가변 영역을 증폭시켰다. 유사하게, 각각의 V_K 마우스 패밀리를 증폭시키도록 고안된 32개의 5' V_K 리더 서열을 포함하는 프라이머 믹스를 카파 경쇄의 증폭 및 서열분석을 위해 마우스 카파 불변 영역에 대해 특이적인 단일 역 프라이머(reverse primer)와 조합하여 사용했다. 람다 경쇄를 함유하는 항체의 경우, 증폭을 마우스 람다 불변 영역에 특이적인 하나의 역 프라이머와 조합하여 3개의 5' V_λ 리더 서열을 사용하여 수행했다. V_H 및 V_L 전사물을 하기와 같이 Qiagen One Step RT-PCR 키트를 사용하여 100ng의 총 RNA로부터 증폭시켰다. 총 8회의 RT-PCR 반응을 각각의 하이브리도마에 대해 수행하였고, V_K 경쇄에 대해 4회 그리고 V_γ 중쇄에 대해 4회 수행했다. PCR 반응 혼합물은 RNA 3 µL, 100 µM의 중쇄 또는 카파 경쇄 프라이머 (Integrated Data Technologies에 의해 주문 합성됨) 0.5 µL, 5 × RT-PCR 완충제 5 µL, dNTP 1 µL, 역 전사효 소 및 DNA 폴리머라제를 함유하는 효소 믹스 1 µL 및 리보뉴클레아제 억제제 RNasin(1유닛) 0.4 µL를 포함하였다. 열적 순환기 프로그램은 RT 단계 30분 동안 50°C, 15분 동안 95°C 이어서 30 사이클의 (30초 동안 95°C, 30초 동안 48°C, 1분 동안 72°C)이었다. 이어서, 최종 인큐베이션은 10분 동안 72°C였다.

[0393] 추출된 PCR 생성물은, 가변 영역의 증폭에 대해 상기 기술된 바와 동일한 특이적 가변 영역 프라이머를 사용하여 서열분석하였다. 직접적 DNA 서열분석을 위한 PCR 생성물을 조제하기 위해, 상기 생성물을 제조업자의 프로 토콜에 따라서 QIAquick™ PCR 정제 키트(Qiagen)를 사용하여 정제하였다. 50 µL의 멸균수를 사용한 스핀 컬럼 으로부터 DNA를 용출시키고, 이어서, 양쪽 가닥들로부터 직접 서열분석하였다. 뉴클레오타이드 서열을 가장 높 은 서열 상동성을 갖는 생식선 V, D 및 J 유전자 구성원을 확인하기 위해 IMGT 서열 분석 툴 (http://www.imgt.org/IMGTmedical/sequence_analysis.html)을 사용하여 분석하였다. 이들 유도된 서열을 전 매 항체 서열 데이터베이스를 사용하여 마우스 생식선 데이터베이스에 대한 V_H 및 V_L 유전자의 정렬에 의해 Ig V- 및 J-영역의 공지된 생식선 DNA 서열과 비교하였다.

[0394] 도 6a는, 항-DLL3 항체로부터의 다수의 신규한 무린 경쇄 가변 영역 및 대표적 무린 항-DLL3 항체의 가변 경쇄 로부터 유도된 예시의 사람화된 경쇄 가변 영역의 연속적 아미노산 서열들을 도시한다. 도 6b는, 동일한 항-DLL3 항체로부터의 신규한 무린 중쇄 가변 영역 및 사람화된 경쇄를 제공하는 동일한 무린 항체로부터 유도된 사람화된 중쇄 가변 영역의 연속적 아미노산 서열들을 도시한다. 무린 경쇄 및 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 은 서열번호 21 내지 서열번호 387, 홀수에 제공되고, 한편, 사람화된 경쇄 및 중쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 389 내지 서열번호 407, 홀수에 제공된다.

[0395] 따라서, 도 6a 및 도 6b를 종합하면, SC16.3, SC16.4, SC16.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16.56, SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16.80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 및 SC16.150이 라고 칭하는 몇몇의 무린 항-DLL3 항체, 및 hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25, hSC16.34 및 hSC16.56이라고 칭하 는 사람화된 항체의 주해가 달린 서열들이 제공된다.

[0396] 본 출원의 목적을 위해, 각각의 특정 항체의 서열번호는 순차적 홀수이다. 따라서, 모노클로날 항-DLL3 항체, SC16.3은 경쇄 및 중쇄 가변 영역에 대해 각각 아미노산 서열번호 21 및 서열번호 23을 포함하고; SC16.4는 서 열번호 25 및 서열번호 27을 포함하고; SC16.5는 서열번호 29 및 서열번호 31을 포함하는 등이다. 각각의 항체 아미노산 서열에 대해 상응하는 핵산 서열은 첨부된 서열목록에 포함되어 있고, 상응하는 아미노산 서열번호 바 로 진전의 서열번호를 갖는다. 따라서, 예를 들면, SC16.3 항체의 V_L 및 V_H의 서열번호는 각각 21 및 23이고, SC16.3 항체의 V_L 및 V_H의 핵산 서열의 서열번호는 각각 서열번호 20 및 22이다.

[0397] 서열분석 변칙(anomaly)으로 인하여, 서열분석 프로세스 동안에 소정의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열이 이르게 절단되었음에 주의해야만 한다. 이는 보고된 FR4 서열에서의 하나 이상의 아미노산의 누락(omission)을 초래하

였다. 이러한 경우, 적합한 아미노산(다른 항체 클론으로부터 상응하는 서열의 검토에 의해 측정됨)은 가변 영역 서열을 필수적으로 완성하는 것으로 공급되어 왔다. 예를 들면, 잔기 "IK"를 도 6a의 SC16.22 경쇄 서열(서열번호 73)의 말단 엔드에 첨가하여 완전한 프레임워크 4를 갖는 작동가능한 경쇄 가변 영역을 제공하였다. 첨가된 아미노산을 암호화하는 염기들을 상응하는 핵산 서열(서열번호 72)에 유사하게 첨가하여 일관성(consistency)을 확보하였다. 각각의 이러한 경우에, 도 6a 및 도 6b(그러나, 첨부된 서열목록에는 나타내지 않음)에서, 첨가된 아미노산은 밑줄 그어져 있고 볼드체로 표시되어 쉽게 확인된다. CDR들은 Abysis 데이터베이스의 전매 버전을 이용하여 문헌[Kabat et al.](상기)에 따라 정의된다.

[0398] 실시예 8

[0399] 키메라 및 사람화된 항-DLL3 항체의 생성

[0400] 실시예 2로부터의 5개의 무린 항체(SC16.13, SC16.15, SC16.25, SC16.34 및 SC16.56)를 사용하여, 무린 가변 영역과 사람 불변 영역을 포함하는 키메라 항체, 및 사람 억제자 항체에 절편이식된 무린 CDR들을 포함하는 사람화된 항체를 유도하였다. 몇몇의 실시형태에서, 이들 유도된 (키메라 또는 사람화된) 항체는 개시되어 있는 항-DLL3 ADC에 도입될 수 있다.

[0401] 키메라 항-DLL3 항체는 당해 분야-인식된 기술을 이용하여 하기와 같이 생성하였다. 총 RNA는 하이브리도마로부터 추출하였고, 실시예 1에 제시된 바와 같이 증폭시켰다. 무린 항체의 VH 및 VL 쇄의 V, D 및 J 유전자 분절에 관한 데이터는 유도된 핵산 서열로부터 획득하였다. 항체의 VH 및 VL 쇄의 리더 서열에 특이적인 프라이머 세트는 하기 제한 부위들: VH 단편에 대해 AgeI 및 XhoI, 및 VL 단편에 대해 XmaI 및 DraIII를 이용하여 고안하였다. PCR 생성물을 QIAquick PCR 정제 키트(Qiagen)로 정제하였고, 이어서, VH 단편에 대해 제한 효소 AgeI 및 XhoI, 및 VL 단편에 대해 XmaI 및 DraIII를 이용하여 분해시켰다. VL 및 VH 분해된 PCR 생성물을 정제하였고, 각각 카파 CL(서열번호 5) 사람 경쇄 불변 영역 발현 벡터 또는 IgG1(서열번호 6) 사람 중쇄 불변 영역 발현 벡터에 라이게이션하였다.

[0402] 라이게이션 반응은 200U T4-DNA 리가제(New England Biolabs), 7.5 µL의 분해되고 정제된 유전자-특이적 PCR 생성물 및 25ng의 선형화된 벡터 DNA를 갖는 총 용적 10 µL에서 수행하였다. 컴피턴트(competent) 이. 콜라이 DH10B 박테리아(Life Technologies)는 3 µL의 라이게이션 생성물을 이용하여 42°C에서의 가열 충격을 통해 형질 전환시켰고, 100 µg/mL의 농도의 압피실린과 함께 플레이트 상에 플레이팅하였다. 증폭된 라이게이션 생성물의 정제 및 분해 후, VH 단편은 pEE6.4HuIgG1 발현 벡터(Lonza)의 AgeI-XhoI 제한 부위에 클로닝하였고, VL 단편은 pEE12.4Hu-카파 발현 벡터(Lonza)의 XmaI-DraIII 제한 부위에 클로닝하였다.

[0403] 키메라 항체는 pEE6.4HuIgG1 및 pEE12.4Hu-카파 발현 벡터를 갖는 HEK-293T 세포의 공동-형질감염에 의해 발현되었다. 형질감염 전에, HEK-293T 세포는 표준 조건 하에 10% 열 불활성화된 FCS, 100 µg/mL의 스트렙토마이신 및 100U/mL의 페니실린 G가 보충된 둘베코 변형 이글 배지(DMEM: Dulbecco's Modified Eagle's Medium)에서 150mm 플레이트에서 배양하였다. 일시적 형질감염의 경우, 세포는 80% 컨플루언시(confluency)로 성장하였다. 12.5 µg의 각각의 pEE6.4HuIgG1 및 pEE12.4Hu-카파 벡터 DNA를 1.5mL Opti-MEM 중의 50 µL의 HEK-293T 형질감염 시약에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였고 플레이팅하였다. 형질감염 3 내지 6일 후에 상청액을 수거하였다. 제조항 키메라 항체를 함유하는 10분 동안 800×g에서의 원심분리에 의해 배양 상청액을 세포 잔해로부터 제거하였고, 4°C에서 보관하였다. 제조항 키메라 항체는 단백질 A 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0404] 또한, 동일한 무린 항-DLL3 항체(예를 들면, SC16.13, SC16.15, SC16.25, SC16.34 및 SC16.56)를 사용하여 CDR-절편이식된 또는 사람화된 항체를 유도하였다. 무린 항체는 하기와 같이 전매 컴퓨터-보조된 CDR-절편이식 방법(Abysis Database, UCL Business) 및 표준 분자 조작 기술을 이용하여 사람화하였다. 가변 영역의 사람 프레임워크 영역은 사람 생식선 항체 서열의 프레임워크 서열 및 CDR 정규 구조, 및 관련 마우스 항체의 프레임워크 서열 및 CDR 사이의 가장 높은 상동성에 기초하여 고안되었다. 분석의 목적을 위해, 각각의 CDR 도메인에의 아미노산의 배정은 카바트 등의 번호매김에 따라 수행하였다. 일단 가변 영역이 선택되면, 이들은 합성 유전자 분절(Integrated DNA Technologies)로부터 생성되었다. 사람화된 항체는 키메라 항체에 대해 상기 기술된 분자적 방법을 이용하여 클로닝되고 발현되었다.

[0405] 선택된 사람 억제자 가변 영역에 대한 유전적 조성물은 각각의 사람화된 항체에 대해 바로 아래의 표 4에 나타낸다. 표 4에 도시된 서열들은 서열번호 389 및 391(hSC16.13), 서열번호 393 및 395(hSC16.15), 서열번호 397 및 399(hSC16.25), 서열번호 401 및 403(hSC16.34) 및 서열번호 405 및 407(hSC16.56)에 제시된 연속적 가

변 영역 서열들에 상응한다. 표 4는, 선택된 항체의 바람직한 결합 특성을 유지하는데 필요한 프레임워크 변화 또는 역 돌연변이는 존재하지 않았음을 나타낸다.

표 4

mAb	사람 VH	사람 DH	사람 JH	FW 변화	사람 VK	사람 JK	FW 변화
hSC16.13	IGHV2-5*01	IGHD1-1	JH6	없음	IGKV1-39*01	JK1	없음
hSC16.15	IGHV1-46*01	IGHD2-2	JH4	없음	IGKV1-13*02	JK4	없음
hSC16.25	IGHV2-5*01	IGHD3-16	JH6	없음	IGKV6-21*01	JK2	없음
hSC16.34	IGHV1-3*02	IGHD3-22	JH4	없음	IGKV1-27*01	JK1	없음
hSC16.56	IGHV1-18*01	IGHD2-21	JH4	없음	IGKV3-15*01	JK2	없음

[0406]

[0407]

프레임워크 영역에서 변경된 잔기는 존재하지 않았지만, 사람화된 클론들 중 하나(hSC16.13)에 있어서, 돌연변이가 중쇄 CDR2에 도입되어 안정성 문제가 해소되었다. 상응하는 키메라 또는 무린 항체에 등가임을 확실히 하기 위해 변형된 CDR과 항체의 결합 친화도를 확인하였다.

[0408]

선택된 항체의 사람화 후, 얻어진 VL 및 VH 쇠 아미노산 서열을 분석하여 무린 공여자 및 사람 억셉터 경쇄 및 중쇄 가변 영역에 관한 이들의 상동성을 측정하였다. 바로 아래의 표 5에 나타낸 결과는 사람화된 작제물이 무린 공여자 서열과의 상동성보다 사람 억셉터 서열에 관해서 보다 높은 상동성을 지속적으로 나타냈음을 밝힌다. 무린 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 사람화된 항체 및 공여자 하이브리도마 단백질 서열의 상동성(74% 내지 83%)과 비교하여 사람 생식선 서열의 가장 가까운 매치에 유사한 전체 상동성 백분율(85% 내지 93%)을 나타낸다.

표 5

mAb	사람에 대한 상동성 (CDR 억셉터)	무린 모체(parent)에 대한 상동성 (CDR 공여자)
hSC16.13 HC	93%	81%
hSC16.13 LC	87%	77%
hSC16.15 HC	85%	83%
hSC16.15 LC	85%	83%
hSC16.25 HC	91%	83%
hSC16.25 LC	85%	79%
hSC16.34 HC	87%	79%
hSC16.34 LC	85%	81%
hSC16.56 HC	87%	74%
hSC16.56 LC	87%	76%

[0409]

[0410]

각각의 유도된 사람화된 작제물을 실시예 6에 기술된 바와 같이 표면 플라즈몬 공명을 이용하여 분석하여 CDR 절편이식 프로세스가 DLL3 단백질에 대한 이들의 결합 친화도를 현저하게 변경하였는지를 측정하였다. 사람화된 작제물을, 무린 모(또는 공여자) 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 및 사람화된 작제물에 사용되는 것과 실질적으로 동등한 사람 불변 영역을 포함하는 키메라 항체와 비교하였다. 사람화된 항-DLL3 항체는 키메라 모 항체에 의해 나타난 바와 거의 비슷한 결합 특성을 나타냈다(데이터 도시하지 않음).

[0411]

실시예 9

[0412]

항-DLL3 항체의 도메인 및 에피토프 맵핑

[0413]

개시되어 있는 항체가 결합하는 에피토프를 특성확인하고 위치시키기 위해서, 문헌[Cochran et al.,

2004](상기)에 기술되어 있는 프로토콜의 변형을 이용하여 도메인-수준 에피토프 맵핑을 수행하였다. 특이적 아미노산 서열을 포함하는 DLL3의 개별 도메인은 효모의 표면 상에 발현되었고, 각각의 항-DLL3 항체에 의한 결합은 유동 세포측정법을 통해 측정되었다.

[0414] 하기 작제물들: DLL3 세포의 도메인(아미노산 27-466); DLL3의 EGF-유사 도메인 1 내지 6(아미노산 220-466)에 융합된, DLL1의 N-말단 영역 및 DSL 도메인(아미노산 22-225)으로 이루어진 DLL1-DLL3 키메라; DLL1의 EGF-유사 도메인 1 내지 8(아미노산 222-518)에 융합된, DLL3의 N-말단 영역 및 DSL 도메인(아미노산 27-214)으로 이루어진 DLL3-DLL1 키메라; EGF1(아미노산 215-249); EGF2(아미노산 274-310); EGF1 및 EGF2(아미노산 215-310); EGF3(아미노산 312-351); EGF4(아미노산 353-389); EGF4(아미노산 391-427); 및 EGF6(아미노산 429-465)의 발현을 위해 효모 디스플레이 플라스미드 작제물을 생성하였다. (도메인 정보를 위해서는 일반적으로 UniProtKB/Swiss-Prot 데이터베이스 엔트리 Q9NYJ7을 참조한다. 아미노산 번호매김은 서열번호 1에 제시된 서열에 포함된 리더 서열을 갖는 프로세싱되지 않은 DLL3 단백질을 참조함에 주의한다.) 전체로서 N-말단 영역 또는 EGF 도메인의 분석을 위해, 패밀리 구성원 DLL1(DLL1-DLL3 및 DLL3-DLL1)을 갖는 키메라를 단편에 대해 반대로 사용하여 단백질 폴딩으로의 잠재적 문제를 최소화하였다. 도메인-맵핑된 항체는 DLL1과 교차-반응하지 않음이 밝혀졌고, 이는 이들 작제물에의 임의의 결합이 작제물의 DLL3 부분과의 회합을 통해 발생하였음을 나타낸다. 이들 플라스미드는 효모에 형질전환되었고, 이는 이어서 문헌[Cochran et al]에 기술된 바와 같이 성장되고 유도되었다.

[0415] 특정 작제물에 대한 결합을 시험하기 위해서, 원하는 작제물을 발현하는 200,000 유도된 효모 세포를 PBS + 1mg/mL의 BSA(PBSA) 중에서 2회 세척하였고, 0.1µg/mL의 비오틴화된 항-HA 클론 3F10(Roche Diagnostics) 및 50nM 정제된 항체 또는 7일 동안 배양된 하이브리도마로부터의 정제되지 않은 상청액의 1:2 희석액을 갖는 50µL의 PBSA 중에서 인큐베이션하였다. 세포를 빙상에서 90분 동안 인큐베이션하였고, 이어서, PBSA 중에서 2회 세척하였다. 이어서, 세포를 적절한 2차 항체: 무린 항체에 대해서는 Alexa 488 접합된 스트렙트아비딘을 갖는 50µL의 PBSA 중에서 인큐베이션하였고, Alexa 647 접합된 염소 항 마우스(Life Technologies)를 각각 1µg/mL로 첨가하였고; 사람화된 또는 키메라 항체에 대해, Alexa 647 접합된 스트렙트아비딘(Life Technologies) 및 R-피코에리트린 접합된 염소 항 사람(Jackson Immunoresearch)을 각각 1µg/mL로 첨가하였다. 빙상에서의 20분의 인큐베이션 후, 세포를 PBSA로 2회 세척하였고 FACS Canto II에서 분석하였다. DLL3-DLL1 키메라에 결합한 항체는 N-말단 영역 + DSL에의 결합으로서 지정되었다. 특정 EGF-유사 도메인 상에 존재하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체는 이의 각각의 도메인에의 결합으로서 지정되었다(도 7).

[0416] 입체배치(예를 들면, 비연속적) 또는 선형으로서 에피토프를 분류하기 위해서, DLL3 ECD를 디스플레이하는 효모를 80°C에서 30분 동안 가열 처리하여 DLL3 ECD를 변성시켰고, 이어서, 빙냉 PBSA 중에서 2회 세척하였다. 변성된 효모에 결합하는 항-DLL3 항체의 능력은 상기 기술된 바와 동일한 염색 프로토콜을 이용한 유동 세포측정법에 의해 시험되었다. 변성된 및 천연 효모 둘 다에 결합하는 항체는 선형 에피토프에의 결합으로서 분류되었고, 반면, 천연 효모에 결합하지만 변성된 효모에는 결합하지 않는 항체는 입체배치 특이적인 것으로 분류되었다.

[0417] 시험된 항체의 도메인-수준 에피토프 맵핑 데이터의 도식적 요약은 도 7에 제시되고, 선형 에피토프에 결합하는 항체는 밑줄 그어져 있고, 측정되는 경우 상응하는 빈은 괄호 안에 나타낸다. 도 7의 검토는 대다수의 항-DLL3 항체가 DLL3 또는 EGF2의 N-말단/DSL 영역에서 발견된 에피토프에 맵핑되는 경향이 있음을 보여준다. 도 5는 각종 항-DLL3 항체에 대한 빈 측정 및 도메인 맵핑에 대한 유사한 데이터를 표 형태로 제시한다.

[0418] 2개의 방법 중 하나를 이용하여 선택된 항체에 대해 미세 에피토프 맵핑을 추가로 수행하였다. 제1 방법은 제조업자의 지침에 따라 사용된 Ph.D.-12 파지 디스플레이 펩타이드 라이브러리 키트(New England Biolabs)를 사용하였다. 에피토프 맵핑을 위한 항체를 Nunc MaxiSorp 튜브(Nunc) 상에 3mL의 0.1M 중탄산 나트륨 용액, pH 8 중의 50µg/mL로 밤새 코팅하였다. 튜브를 중탄산 용액 중의 3% BSA 용액으로 차단하였다. 이어서, PBS 중의 10¹¹ 인풋 파지 + 0.1% Tween-20을 결합시켰고, 이어서, 0.1% Tween-20으로 10회 연속 세척하여 비-결합 파지를 세척제거하였다. 나머지 파지를 온화하게 교반하면서 실온에서 10분 동안 1mL의 0.2M 글리신으로 용출시켰고, 이어서, 150µL의 1M Tris-HCl pH 9로 중화시켰다. 용출된 파지를 증폭시켰고, 세척 단계 동안 0.5% Tween-20을 이용하여 10¹¹ 인풋 파지로 재차 팬닝하여 선택 엄격성(stringency)을 증가시켰다. 제2 라운드로부터 용출된 파지의 24 플라크로부터의 DNA를 Qiaprep M13 Spin 키트(Qiagen)를 이용하여 단리하였고, 서열분석하였다. 클로날 파지의 결합은 ELISA 검정을 이용하여 확인하였고, 여기서, 맵핑된 항체 또는 대조군 항체를 ELISA 플레이트 상에 코팅하였고, 차단하였고, 각각의 파지 클론에 노출시켰다. 파지 결합은 서양 고추냉이 퍼옥시다제 접

합된 항-M13 항체(GE Healthcare) 및 1-Step Turbo TMB ELISA 용액(Pierce)을 이용하여 검출하였다. 특이적으로 결합하는 파지로부터의 파지 펩타이드 서열을 항원 ECD 펩타이드 서열에 대해 Vector NTI(Life Technologies)를 이용하여 정렬하여 에피토프의 결합을 측정하였다.

[0419] 대안으로, 효모 디스플레이 방법(Chao et al., 2007, PMID: 17406305)을 이용하여 선택된 항체의 에피토프를 맵핑하였다. 클론당 하나의 아미노산 돌연변이의 표적 돌연변이유발 속도에 대해 뉴클레오타이드 유사체 8-옥소-2'-데옥시구아노신-5'-트리포스페이트 및 2'-데옥시-p-뉴클레오사이드-5' 트리포스페이트(TriLink Bio)를 이용한 오류 경향성 PCR로 DLL3 ECD 돌연변이체의 라이브러리를 생성하였다. 이들은 효모 디스플레이 포맷으로 형질전환되었다. 도메인-수준 맵핑에 관해 상기 기술된 기술을 이용하여, 라이브러리를 HA 및 50nM에서의 항체 결합에 대해 염색하였다. FACS Aria(BD)를 이용하여, 야생형 DLL3 ECD에 비하여 결합의 손실을 나타낸 클론을 분류하였다. 이들 클론은 재-성장되었고, 표적 항체에의 결합 손실에 대한 다른 라운드의 FACS 분류를 행하였다. Zymoprep Yeast Plasmid Miniprep 키트(Zymo Research)를 이용하여, 개별 ECD 클론을 단리하였고 서열분석하였다. 필요한 경우, Quikchange 부위 지시된 돌연변이유발 키트(Agilent)를 이용하여 돌연변이를 단일-돌연변이체 ECD 클론으로서 재포맷팅하였다.

[0420] 이어서, 개별 ECD 클론을 스크리닝하여 결합 손실이 에피토프 내의 돌연변이 또는 미스폴딩(misfolding)을 야기한 돌연변이로 인한 것이었는지를 측정하였다. 시스테인, 프롤린, 및 정지 코돈에 관여한 돌연변이는 미스폴딩 돌연변이의 높은 가능성으로 인하여 자동으로 폐기되었다. 이어서, 나머지 ECD 클론을 비-경쟁적 입체배치 특이적 항체에의 결합에 대해 스크리닝하였다. 비-경쟁적 입체배치 특이적 항체에의 결합이 결실된 ECD 클론은 미스폴딩 돌연변이를 함유하는 것으로 결론지어졌고, 반면, 야생형 DLL3 ECD에의 등가의 결합을 보유한 ECD 클론은 적절하게 폴딩되는 것으로 결론지어졌다. 후자 그룹에서의 ECD 클론 내의 돌연변이는 에피토프에 존재하는 것으로 결론지어졌다.

[0421] 항체 결합에 관여하는 아미노산 잔기들을 포함하는 이들의 유도된 에피토프를 갖는 선택된 항체의 요약은 하기 표 6에 열거된다. 항체 SC16.34 및 SC16.56은, 도 5에 나타난 빈닝 정보 및 도메인 맵핑 결과와 일치하는 통상의 아미노산 잔기들과 상호작용한다. 또한, SC16.23은 별개의 연속적 에피토프와 상호작용하는 것으로 발견되었고, SC16.34 또는 SC16.56과 빈닝하지 않는 것으로 발견되었다. 첨부된 서열목록의 목적을 위해 서열번호 4는 위치 204에 플레이스홀더(placeholder) 아미노산을 포함함에 주의한다.

표 6

항체 클론	에피토프	서열번호
SC16.23	Q93, P94, G95, A96, P97	3
SC16.34	G203, R205, P206	4
SC16.56	G203, R205, P206	4

[0422]

[0423] 실시예 10

[0424] 항-DLL3 항체-약물 접합체의 조제

[0425] 상기 기술된 Ab-[L-D] 구조를 갖는 항-DLL3 항체 약물 접합체를 제조하였다. 각각의 ADC는 세포독소에 공유결합적으로 링크된 항-DLL3 항체를 포함하였다. ADC는 예를 들면, SC16-LPBD1 또는 hSC16-LPBD1이라고 명명하였고, 여기서, SC16 또는 hSC16은 예시의 사람화된 항-DLL3 항체를 나타내고, "L"은 바람직하게는 유리 설프하이드릴 그룹을 갖는 말단 말레이미도 모이어터를 포함하는 특이적 링커를 나타내고, "PBD1"은 본 출원의 섹션 IX에서 상기 나타난 구조를 갖는 PBD를 나타낸다.

[0426] LPBD1 약물-링커 조합을 합성하였고 당해 분야 인식된 기술을 이용하여 하기와 같이 정제하였다. 선택된 항-DLL3 항체의 시스테인 결합은 5mM EDTA를 갖는 포스페이트 완충된 염수(PBS) 중에서 20°C에서 90분 동안 항체 몰당 트리스(2-카르복시에틸)-포스핀(TCEP) 몰의 소정의 몰 부가로 환원되었다. 디메틸 아세트아미드(DMA) 중에 용해된 링커-약물을 항-DLL3 항체 몰당 3몰의 비로 부가하였다. 반응을 30분 동안 진행시켰다. 반응되지 않은 약물-링커를 N-아세틸 시스테인의 등가의 몰 과량의 부가에 의해 캡핑하였다. 20분의 최소 켄치(quench) 시간 후, 0.5M 아세트산의 부가로 pH를 6.0으로 조정하였고, 30kDa 막을 이용한 정용여과에 의해 완충액을 교환하였다. 이어서, 정용여과된 항-DLL3 ADC를 슈크로스 및 폴리소르베이트-20과 함께 표적 최종 농도로 제형화하

였다. 얻어진 항-DLL3 ADC를 (UV를 측정함으로써) 단백질 농도, 응집(SEC), 약물 대 항체 비(DAR)에 대해 역상 HPLC(RP-HPLC) 및 시험관내 세포독성에 의해 분석하였다.

[0427] 실시예 11

[0428] 부위-특이적 항-DLL3 항체의 생성

[0429] 4개의 조작된 사람 IgG1/카파 항-DLL3 부위-특이적 항체를 작제하였다. 4개의 조작된 항체들 중 2개는 고유 경쇄 불변 영역을 포함하였고 중쇄에 돌연변이를 가졌으며, 여기서, 경쇄에서 시스테인 214와 쇠간 디설파이드 결합을 형성하는 중쇄의 상부 힌지 영역에서의 시스테인 220(C220)은 세린으로 치환되었거나(C220S) 제거되었다(C220Δ). 나머지 2개의 조작된 항체는 고유 중쇄 불변 영역 및 돌연변이된 경쇄를 포함하였고, 여기서, 경쇄의 시스테인 214는 세린으로 치환되었거나(C214S) 제거되었다(C214Δ). 조립될 때, 중쇄 및 경쇄는 치료학적 제제로의 접합에 적합한 2개의 유리 시스테인을 포함하는 항체를 형성하였다. 바로 아래의 표 7은 변경들을 요약한다. 달리 나타내지 않는 한, 불변 영역 잔기의 모든 번호매김은 카바트 등에 제시된 바와 같은 EU 번호매김 체계에 따른 것이다.

표 7

명칭	항체 구성성분	변경	불변 영역 서열번호	SC16.56 서열번호
ss1	중쇄	C220S	7	16
	경쇄	WT	5	14
ss2	중쇄	C220Δ	8	17
	경쇄	WT	5	14
ss3	중쇄	WT	6	15
	경쇄	C214Δ	9	18
ss4	중쇄	WT	6	15
	경쇄	C214S	10	19

[0430]

[0431] 조작된 항체는 하기와 같이 생성되었다.

[0432] 실시예 8에 제시된 바와 같이 유도된 사람화된 항-DLL3 항체 hSC16.56 경쇄(서열번호 14) 또는 중쇄(서열번호 15)를 암호화하는 발현 벡터를 PCR 증폭 및 부위 지시된 돌연변이유발을 위한 주형으로서 사용하였다. 부위 지시된 돌연변이유발은 제조업자의 지침에 따라서 Quick-change® 시스템(Agilent Technologies)을 사용하여 수행하였다.

[0433] 2개의 중쇄 돌연변이체에 대해, hSC16.56의 돌연변이체 C220S 또는 C220Δ 중쇄를 암호화하는 벡터를 CHO-S 세포에서 hSC16.56의 고유 IgG1 카파 경쇄로 공동-형질감염시켰고, 포유동물 일시적 발현 시스템을 사용하여 발현시켰다. C220S 또는 C220Δ 돌연변이체를 함유하는 조작된 항-DLL3 부위-특이적 항체는 각각 hSC16.56ss1(서열번호 16 및 14) 또는 hSC16.56ss2(서열번호 17 및 14)라고 칭하였다.

[0434] 2개의 경쇄 돌연변이체에 대해, hSC16.56의 돌연변이체 C214S 또는 C214Δ 경쇄를 암호화하는 벡터를 CHO-S 세포에서 hSC16.56의 고유 IgG1 중쇄로 공동-형질감염시켰고 포유동물 일시적 발현 시스템을 사용하여 발현시켰다. 조작된 항체를 단백질 A 크로마토그래피(MabSelect SuRe)를 사용하여 정제하였고 적절한 완충제 중에 보관하였다. C214S 또는 C214Δ 돌연변이체를 함유하는 조작된 항-DLL3 부위-특이적 항체는 각각 hSC16.56ss3(서열번호 15 및 18) 또는 hSC16.56ss4(서열번호 15 및 19)라고 칭하였다.

[0435] 조작된 항-DLL3 항체는 정확한 돌연변이체가 생성되었는지를 확인하기 위해 SDS-PAGE로 특성확인하였다. 환원제, 예를 들면, DTT(디티오프레이톨)의 존재 및 부재 하에 라이프 테크놀로지스로부터의 프리-캐스트(pre-cast) 10% 트리스-글리신 미니 겔 상에서 SDS-PAGE를 수행하였다. 전기영동 후, 겔을 콜로이드성 쿠마시 용액으로 염색하였다. 2개의 중쇄(HC) 돌연변이체, hSC16.56ss1(C220S) 및 hSC16.56ss2(C220Δ)와 2개의 경쇄(LC) 돌연변이체, hSC16.56ss3(C214S) 및 hSC16.56ss4(C214Δ)의 밴드 패턴을 관찰하였다. 환원 조건 하에, 각각의 항체에 대해 유리 LC 및 유리 HC에 상응하는 2개의 밴드들이 관찰되었다. 이 패턴은 환원 조건에서 IgG 분자에 통

상적이다. 비-환원 조건 하에, 4개의 조작된 항체(hSC16.56ss1 내지 hSC16.56ss4)는 고유 IgG 분자와 상이한 밴드 패턴을 나타냈고, 이는 HC와 LC 사이에 디설파이드 결합이 부재함을 나타낸다. 4개의 돌연변이체는 모두 HC-HC 이량체에 상응하는 대략 98kD의 밴드를 나타냈다. LC 상에 결실 또는 돌연변이를 갖는 돌연변이체(hSC16.56ss3 및 hSC16.56ss4)는 유리 LC에 상응하는 대략 24kD의 단일 밴드를 나타냈다. 중쇄 상의 결실 또는 돌연변이(hSC16.56ss1 및 hSC16.56ss2)를 함유하는 조작된 항체는 유리 LC에 상응하는 희미한 밴드, 및 LC-LC 이량체에 상응하는 대략 48kD에서 우세한 밴드를 나타냈다. 각각의 경쇄의 c-말단 상의 유리 시스테인으로 인해 어느 정도 LC-LC 종들의 형성이 ss1 및 ss2 작제물에서 예상된다.

[0436] 실시예 12

[0437] 선택적 환원 프로세스를 이용한 부위특이적 항-DLL3 항체의 접합

[0438] 상기 실시예 11에 제시된 바와 같이 생성된, 상기 기술된 바와 같은 Ab-[L-D] 구조(여기서, Ab 모이어티는 부위 특이적 항체, 예를 들면, hSC16.56ss1이었다)를 갖는 항-DLL3 항체 약물 접합체(ADC)를 조제하였다. 원하는 생성물은, 각각의 LC 불변 영역 상에 쌍을 이루지 않은 시스테인 상에 최대로 접합되는 ADC, 및 2의 DAR을 갖는 (DAR=2) ADC를 최대화하면서 2 초과(DAR>2) 또는 2 미만(DAR<2)인 약물 대 항체비(DAR)를 갖는 ADC를 최소화하는 ADC이다.

[0439] 최종 부위-특이적 ADC의 균질성 및 접합의 특이성을 추가로 향상시키기 위해서, 부위 특이적 항체(예를 들면, "hSC16.56ss1")를 링커-약물과 접합시키기 전에 예를 들면, 안정화제(예를 들면, L-아르기닌) 및 약한 환원제(예를 들면, 글루타티온)를 포함하는 프로세스를 이용하여 선택적으로 환원시켰고, 이어서, 상이한 DAR 종들을 분리하는데 사용된 분취용 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)를 수행하였다. 상기 절차는 예를 들면 하기 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0440] 부위 특이적 항체의 조제를 실온에서 최소 1시간 동안 1M L-아르기닌/5mM 글루타티온, 환원된 (GSH)/5mM EDTA, pH 8.0을 함유하는 완충액 중에서 부분적으로 환원시켰다. 이어서, 모든 조제는 30kDa 막(Millipore Amicon Ultra)을 이용하여 20mM Tris/3.2mM EDTA, pH 8.2 완충액으로 완충액 교환하여 환원 완충액을 제거하였다. 이어서, 얻어진 부분적 환원된 조제를 실온에서 최소 30분 동안 링커(예를 들면, 말레이미드 링커)를 통해 세포 독소(예를 들면, PBD1)에 접합시켰다. 이어서, 물 중에 조제된 NAC의 10mM 스톱 용액을 이용하여 링커-약물에 과량의 NAC의 부가에 의해 반응을 켜치시켰다. 최소 20분의 켜치 시간 후, 0.5M 아세트산의 부가로 pH를 6.0으로 조정하였다. 부위 특이적 ADC는 30kDa 막을 이용하여 정용여과 완충액으로 완충액 교환하였다. 이어서, 부위 특이적 ADC 조제를 고염 완충액으로 희석하여 전도성을 증가시켜 수지 상에의 결합을 촉진시켰고, 이어서, 부틸 HP 수지 크로마토그래피 컬럼(GE Life Sciences)에 로딩하였다. 이어서, 감소하는 염 농도구배를 사용하여 소수성에 기초하여 상이한 DAR 종을 분리하였고, 여기서, DAR=0 종이 처음으로 용출되고, 이어서, DAR=1, DAR=2, 그리고 이어서 보다 높은 DAR 종이 용출된다.

[0441] 최종 ADC "HIC 정제된 DAR=2" 조제를 RP-HPLC를 이용하여 분석하여 HC 및 LC 상의 접합 백분율 및 DAR 분포를 측정하였다. 또한, 상기 샘플을 분석적 HIC를 이용하여 분석하여 원치 않는 DAR>2 및 DAR<2 종에 대한 DAR=2 종의 양을 측정하였다.

[0442] 실시예 13

[0443] ELISA 검정을 이용한 종양에서의 DLL3 단백질 발현

[0444] 실시예 1 내지 실시예 4는 DLL3 mRNA 전사물 수준이 정상 세포에 비교하여 약 50%의 MEL 종양에서 상승된다는 것을 입증하였다. DLL3 단백질 발현을 검출하고 정량하기 위해서, MSD Discovery Platform(Meso Scale Discovery)("MSD 검정")을 이용하여 전기화학발광성 DLL3 샌드위치 ELISA 검정을 전개하였다.

[0445] MSD 검정을 하기와 같이 수행하였다. PDX MEL 종양을 마우스로부터 절제하였고, 드라이 아이스/에탄올 상에서 급속 냉동시켰다. 정상 조직은 시판 공급원으로부터 구매하였다. 단백질 추출 완충액(Biochain Institute)을 해동된 종양 또는 정상 조직에 부가하였고, TissueLyser 시스템(Qiagen)을 이용하여 분쇄하였다. 용해물을 원심분리(20,000g, 20분, 4°C)에 의해 제거하였고, 각각의 용해물 중의 총 단백질 농도를 바이신코닉산을 이용하여 정량하였다. 이어서, 단백질 용해물을 5mg/mL에 대해 정규화하였고, 검정시까지 -80°C에 보관하였다. 용해물 샘플로부터의 DLL3 단백질 농도는, 히스틴 태그를 갖는 정제된 재조합 DLL3 단백질을 이용하여 생성된 표준 단백질 농도 곡선으로부터의 값을 보간(interpolating)함으로써 측정하였다. DLL3 단백질 표준 곡선 및 단백질 정량 검정을 하기와 같이 수행하였다:

[0446] MSD 표준 플레이트를 4°C에서 PBS 중의 4 μ g/ml로의 15 μ L의 항-DLL3 모노클로날 항체로 밤새 코팅하였다. 플레이트를 PBST 중에서 세척하였고, 35 μ L의 MSD 3% 차단제 A 용액 중에서 1시간 동안 진탕하면서 차단하였다. 플레이트를 PBST 중에서 재차 세척하였다. 또한, 10% 단백질 추출 완충액을 함유하는 MSD 1% 차단제 A 중의 10 μ L의 10x 희석된 용해물(또는 일련의 희석된 제조함 DLL3 표준)을 웰에 첨가하였고, 진탕하면서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 PBST 중에서 재차 세척하였다. 상이한 에티포르르 인식하는 항-DLL3 모노클로날 항체를 제조업자의 프로토콜에 따라 MSD® SULFO-TAG NHS 에스테르를 이용하여 설포-태그하였다. MSD SULFO-TAG NHS-에스테르는, 약한 염기성 조건 하에 단백질의 1급 아민 그룹에 쉽게 커플링하여 안정한 아미드 결합을 형성하는 아민 반응성 N-하이드록시석신이미드 에스테르이다. 10 μ L의 설포-태그된 항-DLL3 모노클로날 항체를 세척된 플레이트에 진탕하면서 실온에서 1시간 동안 MSD 1% 차단제 A 중의 0.5 μ g/mL로 첨가하였다. 플레이트를 PBST 중에서 세척하였다. 계면활성제를 갖는 MSD 관독 완충액 T를 물 중에 1X로 희석하였고, 35 μ L를 각각의 웰에 첨가하였다. MSD Sector Imager 2400 상에서 통합된 소프트웨어 분석 프로그램을 이용하여 플레이트를 판독하여 표준 곡선으로부터의 보간을 통해 PDX 샘플 중의 DLL3 농도를 유도하였다. 이어서, 값을 총 단백질 농도로 나누어 총 용해물 단백질의 밀리그램당 DLL3의 나노그램을 획득하였다. 얻어진 농도는 도 8에 제시되고, 여기서, 각각의 점은 단일 PDX 종양 세포주 또는 정상 조직 샘플의 DLL3 단백질 농도를 나타낸다. 각각의 점은 단일 PDX 세포주로부터 유도되고, 대부분의 경우 다중 생물학적 복제물은 동일한 PDX 세포주로부터 시험되었고, 값들을 평균계산하여 데이터 점을 제공하였다.

[0447] 도 8은 대부분의 정상 조직이 DLL3의 완전 단백질 발현을 갖지 않거나 매우 적은 발현을 가졌음을 보여준다. 시험된 정상 조직으로는 부신, 동맥, 결장, 식도, 담낭, 심장, 신장, 간, 폐, 말초 및 좌골 신경, 췌장, 골격근, 피부, 소장, 비장, 위, 기관, 적혈구 및 백혈구 및 혈소판, 방광, 뇌, 유방, 눈, 림프절, 난소, 뇌하수체, 전립선 및 척수가 포함되었다. 추가로, 배양된 멜라닌 세포로부터의 단백질 용해물의 단일 샘플은, 이들 배양된 멜라닌 세포에서 qRT-PCR에 의해 검출된 상승된 mRNA 발현에도 불구하고 DLL3 단백질을 검출가능하게 발현하지 않았다(실시예 1 내지 실시예 2 참조). 종합하면, 이들 관찰은 DLL3 발현이 정상 멜라닌 세포에서 전사-후 조절되는 것으로 나타나는 것을 나타낸다. 이러한 전사-후 조절도 MEL에서 나타나는지를 측정하기 위해서, MEL PDX 용해물에 대해 MSD 검정을 수행하였다. 도 8은, 시험된 MEL PDX 세포주 중 대략 50%가, PDX 샘플 중의 DLL3 발현의 기하 평균인 0.59ng DLL3/mg 단백질의 지수 값에 대하여 정의된 바와 같이 DLL3 단백질의 고 발현을 나타냈음을 보여준다. 예를 들면, MEL19 PDX 세포주는 7.8ng DLL3/mg 단백질을 발현하였고, 반면, DLL의 저발현을 나타낸 PDX 세포주의 한 예는 단지 0.54ng DLL3/mg 단백질을 발현하였다. MEL 중의 DLL3 단백질의 차등 발현은 qRT-PCR 및 마이크로어레이에 의해 관찰된 DLL3 mRNA의 차등 발현과 일치하고(실시예 1 내지 실시예 3 참조), 이는 MEL에서 DLL3이 정상 멜라닌 세포에 존재하는 것으로 나타나므로 전사-후 조절되지 않음을 나타낸다.

[0448] 멜라닌 세포를 포함하는 정상 조직에 대해 비교한 MEL PDX 종양에서의 DLL3 단백질의 명백한 차등 발현은, DLL3 단백질이, DLL3을 발현하는 흑색종 종양의 서브세트에서 항-DLL3 항체를 이용한 치료학적 개제를 위한 매력적인 표적임을 강하게 시사한다.

[0449] **실시예 14**

[0450] **면역조직화학을 이용한 흑색종 종양에서의 DLL3의 검출**

[0451] MEL PDX 종양 조직 절편에 대해 면역조직화학(IHC)을 수행하여 MEL 종양 세포에서의 DLL3의 발현 및 위치를 평가하였다.

[0452] IHC-적합성 항-DLL3 항체를 식별하기 위해서, 본 발명의 다수의 항-DLL3 항체를 이용하여 HEK-293T 모 세포 펠렛 또는 DLL3-발현 HEK-293T 세포 펠렛에 대해 IHC를 수행하였다. IHC는 하기 기술되는 바와 같이, 당해 분야에서 표준인 바와 같은 포르말린 고정되고 파라핀 포매된(FFPE) HEK-293 세포 펠렛에 대해 수행하였다. 세포 펠렛 블록의 평면 절편을 커팅하였고, 유리 현미경 슬라이드 상에 마운팅하였다. 크실렌 파라핀-제거(deparaffinization) 후, 5 μ m 절편을 99°C에서 20분 동안 Antigen Retrieval Solution(Dako)으로 사전-처리하였고, 75°C로 냉각시켰고, 이어서, PBS 중의 0.3% 과산화수소로, 이어서, 아비딘/비오틴 차단 용액(Vector Laboratories)으로 처리하였다. 이어서, FFPE 슬라이드를 PBS 완충액 중의 3% BSA 중의 10% 말 혈청으로 차단하였고, 본 발명의 1차 모노클로날 항-DLL3 항체와 함께 인큐베이션하였고, 실온에서 30분 동안 3% BSA/PBS 중의 10 μ g/ml로 희석시켰다. FFPE 슬라이드를 비오틴-접합된 말 항-마우스 항체(Vector Laboratories)와 함께 인큐베이션하였고, 실온에서 30분 동안 3% BSA/PBS 중의 2.5 μ g/ml로 희석시켰고, 이어서, 스트렙타아비딘-HRP(ABC Elite Kit; Vector Laboratories) 중에서 인큐베이션하였다. 초기 종양 샘플(p0)을

갖는 슬라이드를 티라마이드 신호 증폭 시약(Perkin Elmer) 중에서 1:25로 4분 동안, 이어서, 스트렙트아비딘-HRP(Perkin Elmer) 중에서 30분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 발색성 검출은 3,3'-디아미노벤지딘(Thermo Scientific)으로 실온에서 5분 동안 전개되었다. 조직을 Meyer 헤마톡실린(IHC World)으로 대비염색(counterstain)하였고, 알콜로 세척하였고, 크실렌에 침지시켰다.

[0453] 시험된 본 발명의 다른 항-DLL3 항체보다 더 효과적으로 DLL3-과발현 HEK-293T 세포 펠렛을 특이적으로 검출할 수 있는 항-DLL3 항체가 식별되었고, 차후 연구에 사용하였다. DLL3을 특이적으로 검출하는 항-DLL3 항체의 능력은, 항체가 hDLL3-His 단백질 과량의 5x 몰비로 혼합되었고, 이어서, DLL3-발현 HEK-293T FFPE 절편과 함께 인큐베이션된 경쟁 실험에 의해 확인하였다. 양성 염색의 부재는 hDLL3-His 단백질이 DLL3-과발현 HEK-293T 세포에 대한 항-DLL3 항체의 결합을 간섭하였음을 입증하였다(데이터 도시하지 않음).

[0454] 이어서, 이러한 항-DLL3 항체를 사용하여 상기 기술된 바와 같은 IHC를 이용하여 각종 초기 MEL 생검 및 PDX 종양 세포주에서 hDLL3이 발현되었는지를 측정하였다. 염색 강도는 각종 MEL 종양과 정상 멜라닌 세포 사이의 발현의 비교에 기초하여 염색되지 않음(-) 내지 높은 염색 강도(+++)로 스코어링하였다. hDLL3을 발현한 세포의 백분율도 나타낸다. 도 9는 막("m") 상에 그리고/또는 세포질("c")에(여기서, "m/c"는 막에서의 우세한 염색을 나타내고 "c/m"은 세포질에서의 우세한 염색을 나타낸다) DLL3 단백질 발현이 나타났음을 입증한다. 하기 흑색종 종양: MEL8, MEL17, MEL18, MEL19, MEL20, MEL30, MEL37, MEL48 및 MEL66은 DLL3을 발현하였고, 이는 MEL PDX 세포주의 약 절반을 나타낸다.

[0455] 이들 데이터는 항-DLL3 항체가 흑색종에서 진단학적 및 치료학적 유용성을 가짐을 입증한다.

[0456] **실시예 15**

[0457] **유동 세포측정법을 이용한 종양에 대한 DLL3 단백질 발현**

[0458] 유동 세포측정법을 이용하여 MEL PDX 종양 세포주의 표면 상의 사람 DLL3 단백질의 존재를 특이적으로 검출하는 본 발명의 항-DLL3 항체의 능력을 평가하였다.

[0459] MEL PDX 종양을 수거하였고, 당해 분야-인식된 효소적 조직 분해 기술(예를 들면, U.S.P.N. 2007/0292414를 참조한다)을 이용하여 해리시켜 PDX 종양 세포의 단일 세포 현탁액을 수득하였다. 종양 세포를 상업적으로 입수 가능한 항-마우스 CD45 및 H-2K^d 항체로 공동-염색시켰다. CD45 및 H-2K^d에 대해 양성 염색된 마우스 세포를 분석으로부터 제외시켰다. 도 10a는 각종 MEL PDX 종양 세포주(예를 들면, MEL19, MEL55, MEL69; 흑색 선)에 대해 DLL3 발현이 검출되었지만, 다른 세포주(예를 들면, MEL6; 흑색 선)에 대해서는 검출되지 않았음을 보여준다. 이소형 대조군 항체를 사용하여 염색 특이성(회색으로 채워짐)을 확인하였다. 이는 다른 결과, 예를 들면, MEL19의 초기 생검이 DLL3 단백질을 발현한다는 것을 보여준 IHC 염색(도 9), 및 MEL19 PDX 세포주가 MEL6 PDX 세포주에 비하여 높은 수준의 DLL3을 발현한다는 것을 보여주는 MSD 검정과 일치한다(실시예 13).

[0460] 정상 멜라닌 세포가 DLL3 단백질을 발현하지 않는다는 실시예 13에서의 관찰을 확증하기 위해서, 상기 기술된 바와 같이 시험관내에서 증식된 멜라닌 세포에 대해 상기 기술된 바와 같은 유동 세포측정법을 수행하였다. 도 10b는 DLL3 단백질이 멜라닌 세포(흑색 선) 상에 발현되지 않음을 명백하게 보여준다. 양성 대조군으로서, 멜라닌 세포의 실체(identity)를 확인하기 위해서, 흑색종-관련 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸(MCSP, CSPG4 로서도 공지되어 있음; 멜라닌 세포 상에 발현되는 것으로 공지되어 있음)을 시험하였다. 도 10b에 나타난 바와 같이 배양된 멜라닌 세포 상의 MCSP의 고 발현은 이들의 실체 및 가변성 둘 다를 확인시켜주었다. 염색 특이성을 확인하기 위해 이소형 대조군 항체를 추가로 사용하였다(회색으로 채워짐). 이러한 데이터는, 실시예 13에서의 관찰과 일관되게, DLL3 단백질이 MEL 종양에 대해 발현되지만, 정상 멜라닌 세포에 대해서는 발현되지 않음을 보여준다. 흑색종 종양 세포에 대한 DLL3의 차등 발현, 및 정상 멜라닌 세포에 대한 발현 부재는 항-DLL3 항체가 흑색종 치료를 위한 우수한 후보 치료요법을 구성할 수 있음을 시사한다.

[0461] **실시예 16**

[0462] **항-DLL3 항체는 시험관내 세포독성제의 전달을 용이하게 한다**

[0463] 본 발명의 항-DLL3 ADC가 내재화되어 살아있는 종양 세포에의 세포독성제의 전달을 매개할 수 있는지를 결정하기 위해서, 선택된 항-DLL3 ADC를 이용하여 시험관내 세포 사멸 검정을 수행하였다.

[0464] 마우스 리간드-고갈된 MEL PDX 종양 세포(MEL19)를 단일 세포 현탁액으로부터 분리하였고, 조직 배양 플레이트에 플레이팅하였다. 1일 후, 종양 세포를 0pM 내지 500pM 범위의 각종 농도의 사람화된 항-DLL3 ADC,

hSC16LPBD1 또는 0nM 내지 100nM 범위의 각종 농도의 PBD1에 접합된 마우스 이소형 대조군(mIgG1)(mIgG1-LPBD1)에 노출시켰다. 168시간 동안의 인큐베이션 후, 생존가능한 세포들은 제조업자의 지침에 따라 CellTiter-Glo® (Promega)를 이용하여 열거되었다. 처리되지 않은 세포를 함유하는 배양물을 이용한 본래(raw) 발광 수는 100% 참조 값으로서 설정되었고, 모든 다른 수는 참조 값의 백분율로서 산출되었다. SC16-LPBD1에 노출된 종양은 대조군 mIgG1 ADC에 비하여 생존가능 세포 백분율에 있어서 보다 큰 감소를 보여주었다(도 11a). mIgG1 ADC는 고농도의 세포에 대해 세포독성이지만, 시험된 항-DLL3 ADC는 보다 강하였고, 이는 DLL3에 대해 특이적인 반응을 나타냈고, 이는 단지 PBD 세포독소로 인한 것만은 아니다.

[0465] 상기 결과는 항-DLL3 항체의 내재화를 매개하는 항-DLL3 ADC의 능력 및 세포독성 페이로드를 전달하는 이들의 능력을 입증하고, 이는 항-DLL3 항체가 ADC에 대한 표적화 모이어티로서의 치료학적 유용성을 가질 수 있음을 시사한다.

[0466] **실시예 17**

[0467] **항-DLL3 항체는 생체내 흑색종 성장을 억제한다**

[0468] 상기 실시예 10에 기술된 바와 같이 생성된 항-DLL3 ADC를 시험하여 면역결핍 마우스에서의 흑색종 성장을 사멸시키고 억제하는 이들의 능력을 입증하였다.

[0469] 당해 분야-인식된 기술을 이용하여 MEL PDX 종양 세포주를 암컷 NOD/SCID 마우스의 옆구리에 피하 성장시켰다. 종양 체적 및 마우스 체중을 주당 1회 또는 2회 모니터링하였다. 종양 체적이 150 내지 250mm³에 도달한 경우, 마우스를 치료 그룹에 무작위로 배정하여 SC16-LPBD1(실시예 10 참조) 또는 항-합텐 대조군 사람 IgG1-LPBD1을 복강내 주사하였다. 치료 후, 종양이 800mm³를 초과하거나 마우스가 병들때까지 종양 체적 및 마우스 체중을 모니터링하였다. SC16-LPBD1로 치료된 마우스는 면역결핍의 종양을 지닌 NOD/SCID 마우스에서 통상적으로 나타나는 것 이상의 임의의 건강 부작용을 나타내지 않았다. MEL19 종양을 지닌 마우스에게 각각 1mg/kg으로의 총 3회 용량의 SC16-LPBD1을 2주의 기간이 걸쳐 4일마다 제공하였고, 이는 치료-후 120일에 걸쳐 지속되는 종양 억제를 초래하였다(도 11b). 대조적으로, 150mg/kg으로의 단일 용량의 표준 치유 약물 다카르바진으로 치료된 MEL19를 지닌 마우스는 종양 부하에 있어서 유의한 감소를 나타내지 않았다(도 11b). MEL56을 지닌 마우스는 단일 용량의 2mg/kg의 hSC16-LPBD1 또는 100mg/kg의 다카르바진으로 치료하였다. M56은 다카르바진에 대해 난치성이고 IgG 대조군에 대해 단지 일시적으로 반응성임을 증명하였고, 반면, hSC16-LPBD1은 지속적으로 생체내 성장을 억제하였고 치료-후 80일에 걸쳐 관해(remission)가 지속되었다(도 11c). MEL23 종양을 지닌 마우스는 각각 0.5mg/kg으로의 총 3회 용량의 hSC16-LPBD1로 2주의 기간에 걸쳐 4일마다 치료하였고, 이는 50일에 걸쳐 지속되는 종양 억제를 초래하였다(도 11d). 음성 대조군으로서 그리고 DLL3을 발현하는 종양에 대한 hSC16-LPBD1의 특이성을 입증하기 위해서, DLL3을 발현하지 않는 PDX 종양 MEL6(도 10a 참조)을 지닌 마우스를 hSC16-LPBD1로 치료하였다. MEL6 종양을 지닌 마우스를 2mg/kgdmfhdml 단일 용량의 hSC16-LPBD1로 치료하였고 이는 IgG1-LPBD1 대조군으로 나타난 것 이상의 종양 성장의 억제를 초래하지 않았다(도 11e).

[0470] 추가로, 300mg/kg 다카르바진으로의 치료에 대해 난치성이었던 병기 IIA의 비-전이성 흑색종 종양인 MEL3은 DLL3을 발현하였고(도 1), 생체내 hSC16-LPBD1로의 치료에 반응하였다(도시하지 않음). 이는 추가로 항-DLL3 치료요법으로 DLL3을 발현하는 비-전이성 흑색종 환자를 치료하는 것의 유용성 및 난치성 흑색종의 치료시 항-DLL3 ADC의 유용성을 입증한다.

[0471] DLL3-발현 흑색종 종양 세포를 특이적으로 사멸시키고 치유 표준 다카르바진에 비하여 연장된 기간 동안 생체내 흑색종 성장을 현저하게 억제시키는 hSC16-LPBD1의 능력은 추가로 사람 흑색종의 치료학적 처치시 항-DLL3 ADC의 사용을 입증한다.

[0472] **실시예 18**

[0473] **흑색종에서의 DLL3 발현의 대응 바이오마커**

[0474] DLL3 발현의 대응 바이오마커는 마이크로어레이를 이용하여 검출된 DLL3 mRNA 발현과 이들의 양성적 상관관계 또는 음성적 상관관계(상반된-상관관계)에 기초하여 발견되었다. 마이크로어레이 데이터는 실시예 3에서 상기 기술된 바와 같이 참조 서열 데이터베이스(RefSeq)에 주해된 공식적인 유전자 기호로 21,440개의 유전자를 맵핑하는 34,021 프로브에 대해 획득되었다. 각종 MEL PDX 세포주에서 DLL3의 발현과 각각의 다른 유전자의 발현 사이의 피어슨 상관관계 계수를 측정하였다. DLL3과 양성적 상관관계를 갖는, 즉, 크기 0.6 이상의 피어슨 상관관계를 갖는 유전자가 도 12a에 열거되어 있고; DLL3과 상반된-상관관계에 있는, 즉, -0.6 이하의 피어슨 상

관관계를 갖는 유전자는 도 12b에 열거되어 있다. 도 12c는 유전자의 발현이 DLL3과 양성적 상관관계에 있거나 (예를 들면, EFHD1 및 JAG2) 상반된-상관관계에 있는(NRXN2 및 OLFML3) 유전자의 예를 보여준다. 선택된 유전자 및 DLL3의 정규화된 강도 값을 각각의 MEL PDX 샘플에 대해 플롯팅한다. 최적 선형 추세선(best fit linear trend line) 및 상응하는 피어슨 상관관계 값은 각각의 패널에 표시된다. 도 12c의 유전자들 중 몇몇의 서열에 기초하여, 이들의 상응하는 단백질은 세포외로 분비되는 경향이 있고, 따라서 혈액, 혈장 및/또는 혈청에서 검출가능하다고 가정된다. 구체적으로, OLFML3은 분비되는 것으로 공개되어 있다(Zeng LC et al 2004 FEBS Lett). EFHD1은 세포외 소포 엑소솜과 관련되어 있는 것으로 추론되었고(Prunotto M et al 2013 J Proteomics), 따라서, 세포외 영역으로 방출되어 혈청에서 검출가능할 것이다. DLL3과 유사하게, JAG2는 NOTCH 신호전달 경로와 관련되어 있고, 흑색종 샘플에서 DLL3 및 JAG2 공동-발현의 높은 상관관계는 항-DLL3 항체 치료요법을 이용한 치료로 치료가능한 흑색종의 추가의 바이오마커일 수 있다. NRXN2는 단일 통과 유형 I 막 단백질이고 이러한 mRNA 전사물에 대한 2개의 상이한 마이크로어레이는 DLL3과 유의한 상반된-상관관계 발현을 나타냈다. 이러한 데이터는 각종 유전자의 mRNA 발현이 DLL3 발현에 대한 상관관계의 또는 상반된-상관관계의 대응 바이오마커로서 사용될 수 있음을 입증하고, 이들의 결과로서 예측된 분비는 체액 중에서 검출가능할 수 있다.

[0475] 실시예 19

[0476] 흑색종에서의 DLL3 발현과 각종 종양 유전자 또는 종양 억제 유전자의 유전적 돌연변이 사이의 상관관계

[0477] V600E BRAF 돌연변이는 악성 흑색종 종양의 40 내지 70%에서 발견된다. 베무라페닙은 돌연변이된 BRAF에 대해 30배 선택성을 갖는 특이적 억제제이다. V600E BRAF 돌연변이를 갖는 환자는 베무라페닙에 대해 종양 퇴행 및 개선된 생존율로 70%의 반응율을 나타내고, 획득된 내성은 흔히 MAP 키나제 경로 (재)활성화를 유도하는 돌연변이를 통한 치료의 수개월 후에 발생한다. 따라서, BRAF-돌연변이된 환자에서 베무라페닙을 대체하거나 베무라페닙과 병용될 수 있는 신규한 병용 치료요법 및 야생형 BRAF를 갖는 종양을 지닌 흑색종 환자에 대한 치료가 요구된다.

[0478] 선택 MEL PDX에서 BRAF가 돌연변이되는지를 측정하기 위해, 실시예 1에 기술된 바와 같이, 마우스 세포의 고갈 후 DNA Wiz(Promega), DNeasy(Qiagen) 또는 AllPrep 키트(Qiagen)를 이용하여 MEL PDX로부터 게놈성 DNA(gDNA)를 단리하였고, 야생형 또는 V600E BRAF 대립 유전자(allele)를, ABI7900 열적 순환기를 이용한 BRAF_475_mu 및 Hs00000172_rf TaqMan 프라이머/프로브 세트와 함께 Taqman 돌연변이 검출 검정(Life Technologies)을 이용한 경쟁적 qRT-PCR에 의해 검출하였다. 내부 양성 참조 대조군은 당해 분야에서 표준인 것으로서 포함되었다.

[0479] BRAF 돌연변이 상태를 측정하기 위해 16개의 MEL PDX 세포주에서 생식선 돌연변이를 측정하였다. MEL 종양에서 공개된 돌연변이 출현빈도와 일관되게 V600E BRAF 돌연변이는 시험된 16개의 MEL PDX 세포주 중 6개에서 발견되었다(Davies et al., 2002, PMID: 12068308; Thomas et al., 2004, PMID: 15140228; Edlundh et al., 2006, PMID: 17119447, Thomas et al., 2007, PMID: 17507627). 놀랍게도, 흑색종 종양에서 DLL3 발현과 V600E BRAF 돌연변이의 발현 사이의 상관관계는 존재하지 않았고; V600E BRAF 돌연변이를 갖는 6개의 MEL PDX 세포주 중 3개는 높은 DLL3 발현을 가졌다(데이터 도시하지 않음). 또한, 야생형 BRAF를 발현하는 10개의 MEL PDX 세포주 중 6개도 높은 DLL3 발현을 가졌다(데이터 도시하지 않음). 예를 들면, MEL19는 V600E BRAF 돌연변이를 갖고, 한편, MEL23에는 V600E BRAF 돌연변이가 결여되어 있고, PDX 세포주 둘 다는 생체내 항-DLL3 ADC 치료에 반응하였다(도 11a 및 도 11c). 따라서, 개시되어 있는 항-DLL3 치료요법은 야생형 BRAF 및 V600E BRAF 돌연변이된 전이성 흑색종 둘 다를 치료하는데 유용할 것이다.

[0480] 흑색종에서 흔히 돌연변이되는 종양 억제제 유전자 및 종양 유전자에서의 돌연변이와 DLL3 발현 사이의 상관관계의 분석을 확대하기 위해, 32개의 MEL PDX 샘플로부터의 gDNA를 Ion Torrent Personal Genome Machine(PGM)에서 차세대 서열분석하였다. TaqMan RNase P 검출 시약(Ion Torrent)을 이용한 정량에 의해 측정된 10ng의 gDNA를 제조업자의 추천된 프로토콜에 따라 커스텀(custom) Ion AmpliSeq 프라이머 풀(Ion Torrent)을 이용하여 증폭시켰다. 표적 증폭 후, 개별 바코드 및 서열분석 어댑터를 개별 MEL PDX 샘플에 라이게이션하였다. 이온 라이브러리 정량 키트(Ion Torrent)를 이용하여 라이브러리를 정량하였고, 서열분석을 위해 동일한 농도의 각각의 MEL PDX 라이브러리를 4개의 바코드(barcoded) 라이브러리 그룹에 풀링하였다. 4개의 바코드 라이브러리의 풀로부터의 200 염기-관독 서열분석을 위한 주형-양성 이온 구형 입자(ISP: Ion Sphere Particle)의 농축물은 Ion OneTouch2에 대한 Ion PGM 주형 OT2 200 키트 또는 Ion Chef에 대한 Ion PGM IC 200 키트(Ion Torrent)를 이용하여 제조업자의 프로토콜에 따라 조제하였다. 서열분석은 Ion Torren PGM을 이용한 Ion 318 Chip v2(Ion Torrent)에 대해 Ion PGM 서열분석 200 키트 v2 또는 Ion PGM IC 200 키트를 이용하여

수행하였다.

[0481] 이러한 표적화된 서열분석 접근법을 이용하여, 시험된 MEL PDX의 14/32(44%)가, 공개된 돌연변이율과 일치하고 Taqman 검정을 이용하여 야생형 및 돌연변이된 BRAF를 구별한 이전의 발견과 일관되게 돌연변이된 BRAF(12=V600E, 1=V600K, 1=V600R)를 가졌음을 발견하였다. 흑색종 종양에서 V600E BRAF 돌연변이의 발현과 DLL3 발현 사이의 상관관계는 존재하지 않았고; 높은 DLL3 발현을 갖는 14개의 MEL PDX 세포주 중 4개는 V600E BRAF 돌연변이를 가졌고 1개는 V600R 돌연변이를 가졌다(도 13). 또한, DLL3의 발현이 낮거나 부재하는 18개의 MEL PDX 세포주들 중 8개는 V600E BRAF 돌연변이를 가졌고 1개는 V600K 돌연변이를 가졌다(도 13). 따라서, 개시되어 있는 항-DLL3 치료요법은 병용하여 또는 표준 단독 치료요법으로서 야생형 BRAF 및 DLL3을 발현하는 V600E BRAF 돌연변이된 흑색종 둘 다를 치료하는데 유용할 것이다.

[0482] 표적화된 치료요법으로 치료가능한 흑색종에서 돌연변이된 다른 종양 유전자로는 NRAS, PIK3CA 및 KIT가 포함된다. 도 13에 나타난 바와 같이, DLL3을 발현하는 MEL PDX는 NRAS, PIK3CA 또는 KIT에 돌연변이를 가질 수 있고, 이는 지속적으로 활성인 종양 유전자의 억제제 및 항-DLL3 항체와의 가능한 병용 치료요법을 시사한다.

[0483] 하나 또는 둘 다의 대립 유전자가 손실된 점 돌연변이 또는 카피 수 변이(CNV)는, TP53, CDKN2A 및 PTEN을 포함하는 흑색종에서 흔히 돌연변이된 몇몇의 종양 억제 유전자에 대해 검출되었다. 또한, 주요 종양 억제 유전자의 손실과 DLL3의 발현 사이의 상관관계는 존재하지 않았다. DLL3을 발현하고 야생형 BRAF를 갖는 MEL23은 TP53 및 PTEN 둘 다에 불활성화 점 돌연변이를 갖지만, 도 11d에 나타난 바와 같이 생체내 항-DLL3 ADC 치료에 대해 반응성이다. 따라서, 개시되어 있는 항-DLL3 치료요법은 다중 종양 억제 유전자의 기능 손실의 맥락에서 DLL3을 발현하는 전이성 흑색종을 치료하는데 유용할 것이다.

[0484] 종합하면, 이들 데이터는 함께 DLL3을 발현하는 흑색종이, 흑색종에서 종양 유전자 및 종양 억제제의 가장 흔히 언급되는 돌연변이와 독립적으로 DLL3을 발현함을 시사한다. 이들 데이터는, 또한 표적화 제제(예를 들면, 베무라페닙, 트라메티닙, 다사티닙)를 이용하여 치료되는 흑색종 환자의 치료 가능성을 의미할 수 있다.

[0485] **실시예 20**

[0486] **암 줄기 세포의 표적화를 위한 DLL3 항체 약물 접합체**

[0487] DLL3 발현은, 일반적으로 약물 내성이고 또한 종양 재발 및 전이를 자극하는 것으로 공지되어 있는 암 줄기 세포와 관련되어 있다(WO/2013/126746). 항-DLL3 ADC를 이용한 치료가 흑색종 종양에서 종양원성 세포의 출현빈도를 감소시킨다는 것을 입증하기 위해, SC16-LPBD1로의 치료 후 생체내 제한 회색 검정을 수행하였다.

[0488] MEL PDX 종양(예를 들면, MEL40)은 6마리의 면역손상된 숙주 마우스에서 피하 성장되었다. 종양 체적이 150mm³ 내지 250mm³로 평균계산된 경우, 마우스를 각각 2마리의 마우스의 3개의 그룹에 무작위로 배정하였다. 마우스에게 0, 4 및 7일째에 비히클 대조군, 항-합텐 대조군 사람 IgG1-LPBD1 또는 SC16-LPBD1(실시예 10 참조)을 1mg/kg의 용량으로 복강내 주사하였다. 8일째, 각각의 그룹으로부터 2마리의 대표적 마우스를 안락사시켰고, 종양을 수거하였고, 단일-세포 현탁액에 분산시켰다. 이소형 대조군으로 치료한 나머지 4마리 마우스에서의 종양은 계속해서 성장하였고, 반면, SC16-LPBD1로 치료된 종양의 체적은 0으로 또는 0에 가깝게 감소되었다. 추가의 대조군은 비히클로 치료된 마우스의 종양도 계속해서 성장하였음을 보여준다(도 14a).

[0489] 이어서, 2개의 치료 그룹의 각각으로부터의 종양 세포를 풀링하였고, 하기와 같이 FACSAria III(Becton Dickenson)을 이용한 FACS에 의해 주위 무린 세포로부터 살아있는 사람 세포를 분리하였다. 종양 세포를 FITC-접합된 항-무린 H2Kd 및 항-무린 CD45 항체(BioLegend)로 표지하였고, 이어서, (사멸 세포를 검출하기 위해) 1 µg/ml DAPI 중에 재현탁시켰다. 이어서, 얻어진 현탁액은 표준 조건 하에 분류되었다. 살아있는 사람 세포를 수집하였고, 한편, 무린 및 사멸 세포를 폐기하였다.

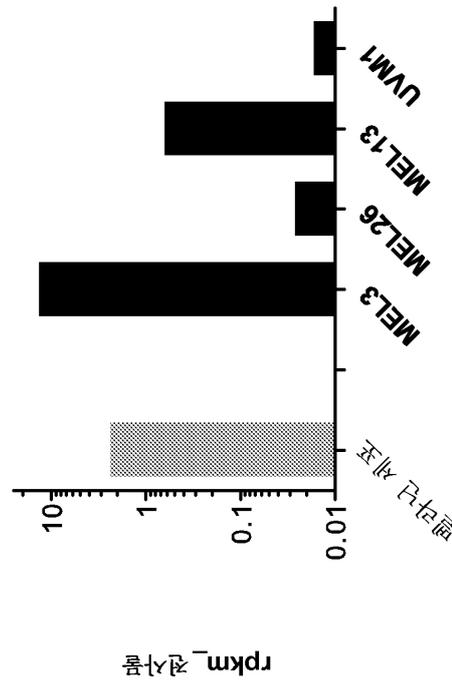
[0490] 5마리의 수용자 마우스에 SC16-LPBD1로 치료된 종양으로부터의 200, 50, 12 또는 3 분류된 살아있는 사람 세포를 이식하였다. 비교를 위해, 5마리의 수용자 마우스에 IgG1-LPBD1로 치료된 종양으로부터의 200, 50, 12 또는 3 분류된 살아있는 사람 세포를 이식하였다. 추가로, 이전의 연구에서, 치료되지 않은 MEL40 세포인 LDA131을 분류되었고, 700, 70 및 7 살아있는 사람 세포를 5마리의 수용자 마우스에게 각각 이식하였다. 수용자 마우스의 종양을 매주 측정하였고, 종양이 1500mm³에 도달하기 전에 각각의 마우스를 안락사시켰다. 연구는 임의의 1마리 마우스에서 나타나는 새로운 종양이 없는 연속적 4주 후에 종료되었다. 이 시점에, 수용자 마우스는 양성 성장이 200mm³를 초과하는 체적을 갖는 것으로 하여 종양 성장에 대해 양성 또는 음성으로서 스코어링하였다. IgG1-LPBD1 대조군으로 치료된 흑색종 종양을 지닌 마우스는 SC16-LPBD1로 치료된 흑색종 종양을 지닌 마우스보다 더 많은 다수의 종양을 발병하였다. 뽀아송(Poisson) 분포 통계학(L-Calcul 소프트웨어, Stemcell

Technologies)을 이용하여, 각각의 집단에서의 암 줄기 세포의 출현빈도를 측정하였다. hSC16-LPBD1 치료된 마우스에서의 암 줄기 세포 출현빈도는, 이소형-치료된 마우스에 대해 40개 세포 중 약 1개 또는 치료되지 않은 마우스에 대해 10개 세포 중 약 1개와 비교하여 1000개 세포 중 1개 미만으로 감소되었다(도 14b). 그 결과는, 흑색종 종양 체적을 감소시키는 것 이외에도, 본 발명의 항-DLL3 ADC가 암 줄기 세포 집단을 유의하게 그리고 특이적으로 감소시키고, 확대하면 이들은 또한 흑색종 종양의 재발, 전이 또는 재-성장도 감소시킬 수 있을 것임을 나타낸다.

도면

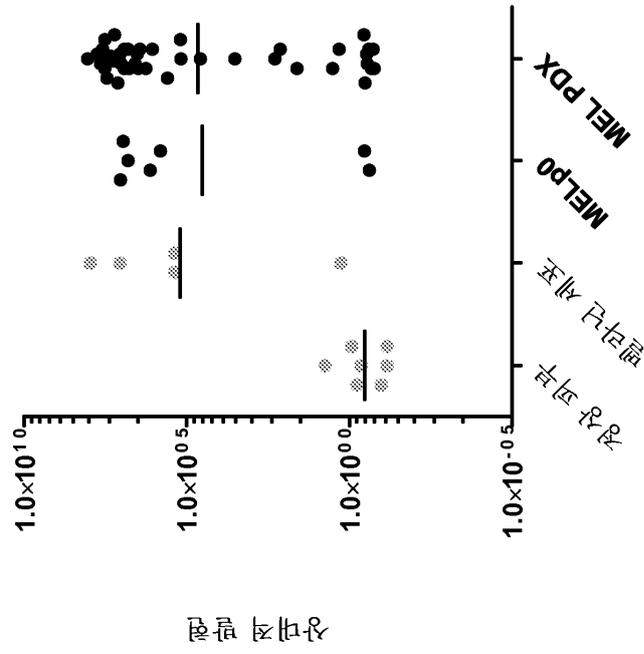
도면1

전체 전사체 분석을 이용한
DLL3 mRNA 발현



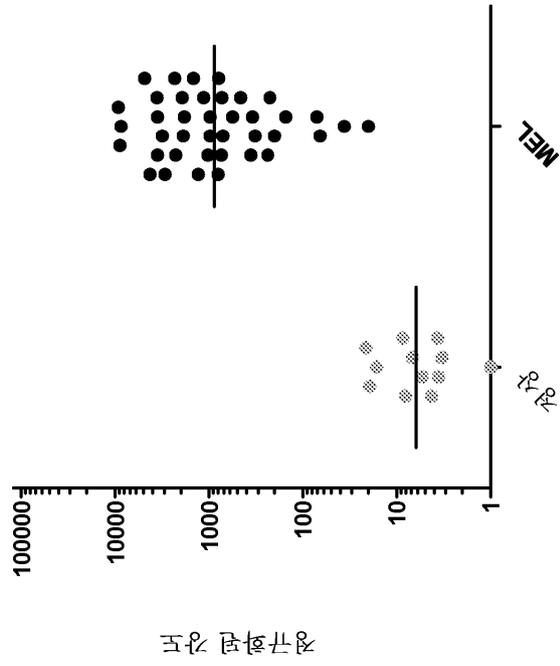
도면2

qRT-PCR을 이용한 DLL3 mRNA 발현



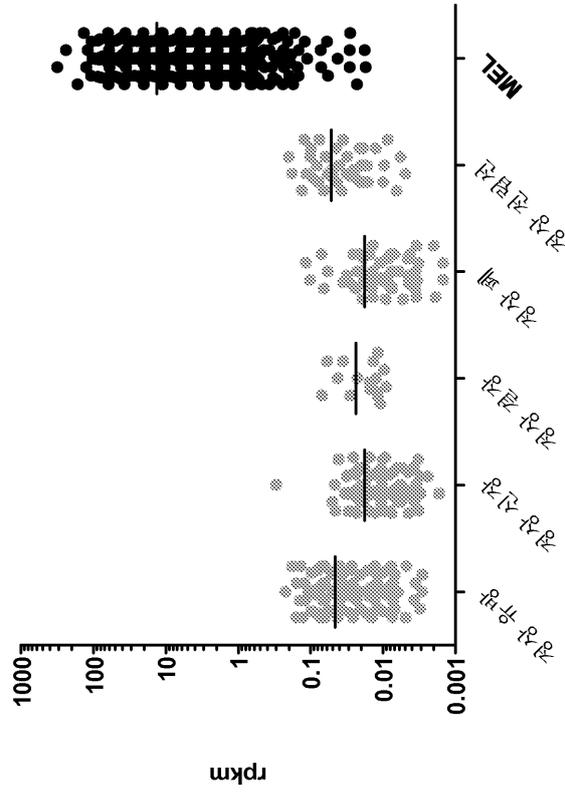
도면3

마이크로어레이를 이용한 DLL3 mRNA 발현



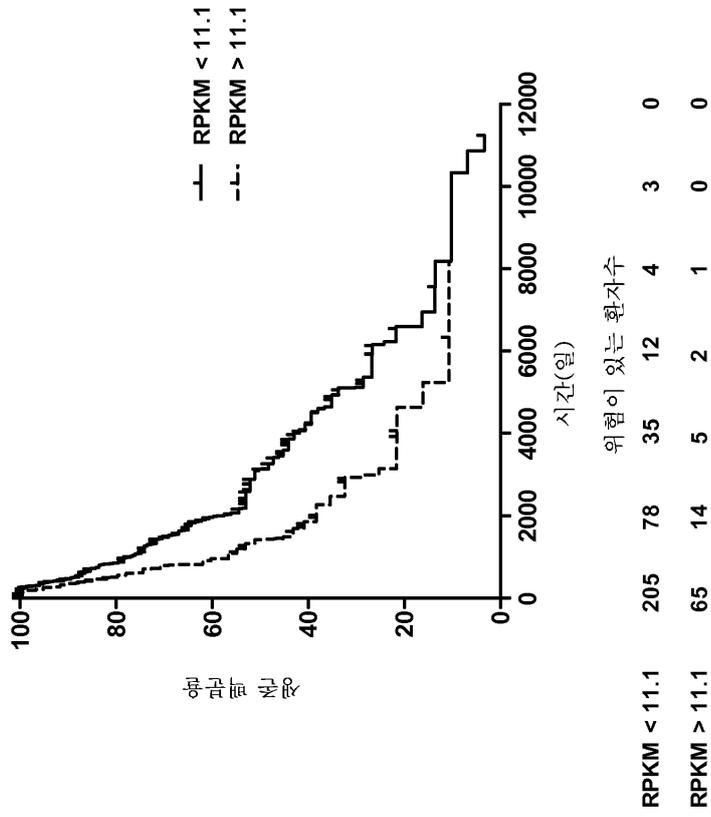
도면4a

The Cancer Genome Atlas로부터의 종양의 서브세트에서의 DLL3 mRNA 발현



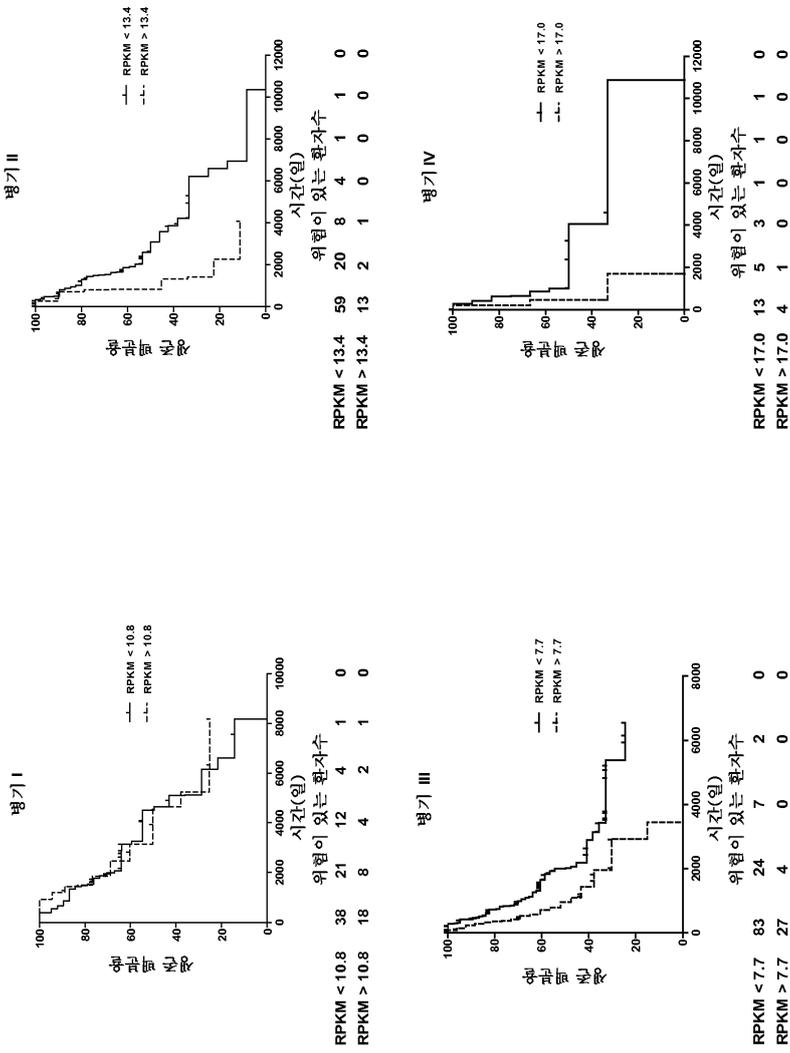
도면4b

The Cancer Genome Atlas로부터의 종양에서의 환자 생존율과
DLL3 mRNA 발현의 상관관계



도면4c

The Cancer Genome Atlas로부터의 종양에서의 환자 생존율과 DLL3 mRNA 발현의 상관관계



도면5

항-DLL3 항체의 결합 특성

클론	Bin	도메인	친화도 (nM)
SC16.4	F	EGF4	0.5 ^F
SC16.8	A	EGF5	0.5 ^F
SC16.10	E	EGF2	4.0 ^F
SC16.13	B	EGF2	2.0 ^B
SC16.15	G	N-말단	0.5 ^B
SC16.25	C	N-말단	0.2 ^B
SC16.34	D	DSL	0.2 ^B
SC16.39	I	EGF6	1.0 ^F
SC16.46	A	EGF1	0.5 ^F
SC16.51	H	N-말단	2.0 ^F
SC16.56	D	DSL	1.0 ^B
SC16.65	B	EGF2	0.9 ^B
SC16.67	D	EGF3	0.5 ^F

^B Biacore; ^F ForteBio

도면6a

예시의 무린 항-DLL3 항체 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
SC16.3	QVLTQSPAIMSVSLGERVITMC	TASSVSSSYLH	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYFTISSMEAEADAATYYC	HOYHRSPFT	FGAGTKLIR	21
SC16.4	DIQMTQTTSSLASLGDRTVITSC	RAISQDISNYLN	WYQQKPDGTIVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTSDVSLTISNLELEDAITYFC	QQGDMLPWT	FGGGTKLEIK	25
SC16.5	QVLTQSPAIMSASPGEKVTITC	SASSSVSYMH	WYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISMEAEADAATYYC	QQWTRNPLT	FGAGTKLEIK	29
SC16.7	NIMVTQSPSSLAVSAGEKVTMSC	KSSQSVLYSSNCKNYLA	WYQQKPGGSPKLLIY	WASTRES	GVPDFRTGSGSGTDFLTISTVQVEDLAVYYC	HOYLSWT	FGGGTKLEIK	33
SC16.8	EIQMTQSPSSMSASLGDRIITC	QATODIVKNLN	WYQQKPKGKPPSELIY	YAIELAE	GVPSRFSGSGSGSDSYSLTISNLESEDFADYYC	LOFYEFFPT	FGAGTKLEIK	37
SC16.10	QVLTQSPAIMSASLGERVITMC	TASSVSSSYLH	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPTFRFSGSGTSYSLTISMEAEADAATYYC	HOYHRSPFT	FGSGTKLEIK	41
SC16.11	DVEMTQTPTLTVITGQFASISC	KSSQSLSDSDGKTYLN	WMFQRGRSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDFRTGSGSGTDFLTIKSRVEAEDLGVYYC	WQGKHFPWT	FGGGTKLEIK	45
SC16.13	QVLTQSPALVSPGKVTITC	SASSSVSYMY	WYQQKPRSPKPIY	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISMEAEADAATYYC	QQWRSNFFT	FGSGTKLEIK	49
SC16.15	DIQMTQSPALSAASVGETVAITC	RAISENIYYNLA	WYQQKQKSPOLLIY	TANSLD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINMQPDSAITYFC	KQAYDVPT	FGGGTKLEIK	53
SC16.18	DIQMTQTTSSLASLGDRTVITSC	RASQNIINYLN	WYQQKPDGTIVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTSDVSLTISNLEPEDAITYYC	QQYSERPPT	FGGGTKLEIK	57
SC16.19	DIQMTQSPSSLASLGSKVIITC	KASQDIHKYYA	WYQHKPKGPRLLIY	YTSITLQ	GSSRFSGSGSGRDYFSSINLEPEDAITYYC	LOYNLYT	FGGGTKLEIK	61
SC16.20	EIQMTQSPSSMSASLGDRIITC	QATODIVKNLN	WYQQKPKGKPPSELIY	YATELAE	GVPSRFSGSGSGSDSYSLTIRNLESEDFADHYC	LOFYEFFPT	FGAGTKLEIK	65
SC16.21	DVMTQSPSSLAMSVGOKVTMSC	KSSQSLNLSNCKNYLA	WYQQEFGGSPKLLYS	FASTRES	GVPDFRTGSGSGTDFLTISVQVEDLAVYYC	QQHYSIPLT	FGAGTKLEIK	69
SC16.22	DIQMTQTTSSLASLGDRTVITSC	RASQDIKNYLN	WYQQKPDGTIVKPLIY	YTSRVHS	GVPSRFSGSGSGTSDVSLTISNLECEDAITYFC	QQGYTLPTT	FGSGTKLEIK	73
SC16.23	QVLTQSPAIMSASPGEKVTITC	SASSSVSRRLY	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLIISMEAEADAASYFC	HOWSNYPLT	FGAGTKLEIK	77
SC16.25	QVLTQSPAIMSASPGEKVTITC	SASSSVSYMH	WYQQKSGTSPKRWIY	DSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISMEAEADAATYYC	QQWSSNPLT	FGAGTKLEIK	81
SC16.26	DVEMTQTPTLTVITGQFASISC	KSSQSLSDSDGKTYLN	WMFQRGRSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDFRTGSGSGTDFLTIKSRVEAEDLGVYYC	WQGKHFPWT	FGGGTKLEIK	85
SC16.29	QVLTQSPAIMSASPGEKVTITC	SASSSVSYMH	WYQQKPGTSPKLLIY	TTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTVSRMEAEADAATYYC	QQRSLLPYPT	FGGGTKVEIK	89
SC16.30	QVLTQSPITMSASLGERVITMC	TASSVTSSYLH	WYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISMEAEADAATYYC	HOYHRSPFT	FGSGTKLEIK	93
SC16.31	DVLTQSPSLSPVINGDQASISC	KSTKSLNLSGFTYLD	WYLRPPGSPQELIY	LYSNRFS	GVPDFRFSGSGGTDFTLTKSRVEAEDLGVYYC	FQSNYLPIT	FGAGTKLEIR	97

도면6aa

예시의 퓨린 항-DLL3 항체 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
SC16.34	SIWMTQPKFLLVSAHDRVTITC	KASQSVSNDVA	WYQOKPQGSFKLLY	YASNRYS	GVPRDFTGSGYGTDFITTSVQAEADLAIFYC	QQDYSSPWT	FGGGTKLEIK	101
SC16.35	DIQMTQTTSSLSASLGDRTVISC	RASQDISNYLN	WYQOKPDGTVKLLY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSDYSLTSNLEGEEDIAIFYC	QQGNTLPLY	FGGGTKLEIK	105
SC16.36	ETTVQSPASLSVTTGKVTIRC	ITPDIDDDMIN	WYQOKPGEPPNLLS	EGNSLRP	GVPSRFSGSGYGNFYFIENTLSBEDVADYYC	LOSONMPFT	FGGGTKLEIK	109
SC16.38	QIVLTQSPAIMASPFGEKVTMTC	SASSSVYMYH	WYQOKPQTSKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTYSYLSITSSMEAEADATYYC	HQRSTWT	FGGGTKLEIK	113
SC16.41	DIQMTQTTSSLSASLGDRTVISC	RASQDVINYLN	WYQOKPDGTVKLLY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGRTDYSYLSITNLEPEDIAATYYC	QYSERPYT	FGGGTKLEIK	117
SC16.42	DVLMTQSPILSLSVSLGDQASISC	RSSQNVHSDRVYILE	WYQOKPQGSFKLLY	GVSNRFS	GVPRDFTGSGSDGTDFTLKSIRVEAEDMGVYYC	FGGTHVPYT	FGGGTKLEIK	121
SC16.45	EIQMTQSPSSMSASLGDRTITC	QATQDVKNLN	WYQOKPKPSPFLY	YATELAE	GVPARFSGSGSDYSLTSNLESEDFADYHC	LQFYEPFT	FGAGTKLEIK	125
SC16.47	DVLTQSPILSYPYNGDQASISC	KSTKSLNSDQFTYLD	WYQOKPQGSQFLY	LYSNRFS	GVPRDFTGSGSDGTDFTLKSIRVEAEDLVYYC	FGSNYLPIT	FGAGTKLEIR	129
SC16.49	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYLS	WFOQKPKGSKPTLY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSDYSLTTSLEYEDMGYYC	LQYDEFPIT	FGAGTKLEIK	133
SC16.50	DIQMTQTTSSLSASLGDRTVISC	RASQDISNYLN	WYQOKPDGTVKLLY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSDGTDYSLTSNLEGEEDIAIFYC	QQGNTLRT	FGGGTKLEIK	137
SC16.52	DIQMTQSPSSMFASLGDRTVSLSC	RASQGRGTLD	WYQOKPNGTKLLY	STSNLNS	GVPSRFSGSGSDYSLTSSLESEDFADYYC	LQRNAVPLT	FGAGTKLEIK	141
SC16.55	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYLN	WFOQKPKGSKPTLY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSDYSLTSSLEYEDMGYYC	LQYDEFPYT	FGGGTKLEIK	145
SC16.56	SIWMTQPKFLLVSAHDRVTITC	KASQSVSNDV	WYQOKPQGSFKLLY	YASNRYT	GVPRDFTGSGYGTDFITTSVQAEADLAIFYC	QQDYTSPTW	FGGGTKLEIR	149
SC16.57	DVMTQSHKFMSSISVGDRTVITC	KASQDVSIFA	WYQOKPQGSFKLLY	SASVRYT	GVPRDFTGSGSDGTDFTTSVQAEADLAIFYC	QQHYGTFPT	FGSGTKLKR	153
SC16.58	DIQMTQSPASLSLSSVGETVITC	RASENIYSYA	WYQOKQKSPQLLY	NAKTLAE	GVPSRFSGSGGTQFSLKINSIQPEDFGTYC	QIHVDSPLT	FGAGTKLEIR	157
SC16.61	DVMTQSTSSLAMSVGQKVTMISC	KSSQSLNLSNOKNYLA	WYQGEFQGSFKLLVS	FASTRES	GVPRDFTGSGSDGTDFTLTSVQAEADLAIFYC	QQHYSIPLT	FGAGTKLEIK	161
SC16.62	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSFLS	WFORPKGSKPTLY	RANRLVD	GVPSRFTGSGGQGFSLTSSLEYEDLVYYC	LQYDEFPYT	FGGGTKLEIK	165
SC16.63	QIVLTQSPAIMASPFGEKVTMTC	SASSSVYMY	WYQOKGTSKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTYSYLSITSSMEAEADATYYC	QQWISSNPYT	FGGGTKLEIK	169
SC16.65	QIVLTQSPALMASPFGEKVTMTC	SVTSSVSYMY	WYQOKPRSSPKWIY	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTYSYLSITSSVEAEDAATYYC	QQWRNRPFT	FGSGTKVEIK	173
SC16.67	QAVVTQESALTSFGETVILTC	RSSTGAVTTSNYAN	WQIEKPDHLFTGLIG	GTNNRAP	GVPARFSGSLGDKAALITGQAQTEDEAIFYC	GLWYSNHLV	FGGGTKLTVL	177
SC16.68	ETTVQSPAFSLVATGKVTIRC	ITSDIDDDMIN	WYQOKPGEPPNLLS	EGNTLRP	GVPSRFSGSGYGTDFVFTIENTLSBEDVADYYC	LOSONMPLT	FGAGTKLEIK	181
SC16.72	ENVLTQSPAIMASLGEKVTMISC	RASSSVNYMS	WYQOKSDASPKWIY	YTSNLAP	GVPARFSGSGSGNSYLSITSSMEGEEDAATYYC	QQFTSSPYT	FGGGTKLEIK	185

도면6ab

예시의 류린 항-DLL3 항체 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
SC16.73	DIQMTQSPSSLSASLGKRVSLTC	RASDDIGYSLN	WLOQEPDQTKRILY	ATSSLDS	GVPKRFSGRSRSGSDYSLTSSLESEDFVQYC	LOYASSPWT	FGAGTKLEIK	189
SC16.78	DIKMTQSPSSMYASLGERVITTC	KASQDINSYLS	WFQOKPGRSPKTIY	RANRLVD	GVPKRFSGSGSDYSLTSSLDYEDMGVYC	LOYDEFFPT	FGSGTKLEIK	193
SC16.79	DIVMSQSPSSLAASGAEKVTMISC	KSSQSLNRSRTRKNYLA	WYQOKPGQSPKLIY	WASTRES	GVPDRFTQSGSGTDFTLTSSVQAEADLAVYC	KGSYNLYT	FGGQTKLEIK	197
SC16.80	ETTYTQSPASLSMAIGEKVTRC	ITSTDIDDDMI	WYQOKPGEPPKLLS	EGNLRP	GVPKRFSSSSGGVDFVTIENMLSEDAVDAYC	LKRDDLPYT	FGGQTOVEIK	201
SC16.81	QIVLTQSPAIMSASLGERVITLC	TASSVSSSYLH	WYQOKPGSPKLIWY	STSNLAS	GVPTRFSGSGSGTYSYLSRISMSAEADAATYTC	HOYNRSPLT	FGAGTKLEIK	205
SC16.84	DIQMTQSPSSLSASLGGKVITTC	KASQDIIKYIA	WYQHKPGKGRLLH	YSTLEP	GVPKRFSGSGRDRYSFISNLEPEDATYTC	LOYDILWT	FGGQTKLEIK	209
SC16.88	ENVLTQSPAIMASLGGKVTMTC	SASSVSSSYLH	WYQOKSGASPKPLH	RTSNLAS	GVPKRFSGSGSGTYSYLSRVEAEEDATYTC	ROWSGYPWT	FGGQTKLEIK	213
SC16.101	QIVLTQSPAIMSASLGERVITMTC	TASSVSSSYLH	WYQOKPGSPKLIWY	STSNLAS	GVPKRFSGSESGTYSYLSRISMSAEADAATYTC	HOYKRSPT	FGSGTKLEIK	217
SC16.103	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	RASKSVSTGYSYMH	WYQOKPGQPKLIY	LASNLES	GVPKRFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYTC	QHSREPLT	FGAGTKLEIK	221
SC16.104	QIVLSQSPAILSASPGEKVITMTC	RASSVSYTH	WYQOKPSSPKRWY	ATSNLAS	GVPKRFSGSGSGTYSYLSRVEAEADAATYTC	QOWSSNPPT	FGAGTKLEIK	225
SC16.105	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDYGTAVA	WYQOKPGSPKLIY	WASIRHT	GVPDRFTQSGSGTDFTLTSSNVOSEDLADYFC	QOYSSYPLT	FGAGTKLEIK	228
SC16.106	DIKMTQSPSSMYASLGERVITTC	KASQDINSYLS	WFQOKPGRSPKTIY	RANRLVD	GVPKRFSGSGSDYSLTSSLDYEDMGVYC	LOYDEFFPT	FGSGTKLEIK	233
SC16.107	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDINTAVG	WYQOKPGQSPKLIY	SASRYT	GVPDRFTQSGSGTDFTLTSSVQAEADLAVYC	QOYSSPYT	FGGQTKLEIK	237
SC16.108	DIQMTQSPASLSASVGETVITTC	RASENIYSYA	WYQOKGKSPQLLY	NAKTLAE	GVPKRFSGRSRSGSFSLKNSLQPEDFGSIYC	QHHYGTPT	FGGQTKLEIK	241
SC16.109	QIVLTQSPAIMSASLGERVITMTC	SASSVSYTWY	WYQOKPGSPKLIY	DTSNLAS	GVPVRFSGSGSGTDFTLTSSRVEAEADAATYTC	QEWSGNPLT	FGDQTKLEIK	245
SC16.110	NIVMTQTPKLLVSGDRVITTC	KASQSVNDVA	WYQOKPGQSPKLIY	YASNRYT	GVPDRFTQSGYGTDFTLTSSVQAEADLAVYC	QOYSSPPT	FGGQTKLEIK	249
SC16.111	DIQMTQSPASLAAASVGETVITTC	RASENIYSYA	WYQOKGKSPQLLY	NANSLD	GVPKRFSGSGSGTGYVMKINSQPEDEATYFC	KQTYDVPLT	FGAGTKLEIK	253
SC16.113	DVWMTQTPQLTSLVTIGQPASISC	KSSQSLDSDGTTYLN	WLLQRPQSPKRIY	LVSKLDS	GVPDRFTQSGSGTDFTLKSRVEAEADLAVYC	WQGTFFPLT	FGAGTKLEIK	257
SC16.114	QIVLSQSPAILSASPGEKVITMTC	RASSVSYMH	WYQOKPSSPKRWY	ATSNLAS	GVPKRFSGSGSGTYSYLSRVEAEADAATYTC	QOWSSNPYT	FGGQTKLEIK	261
SC16.115	DVWMTQTPQLTSLVTIGQPASISC	KSSQSLDSDGTTYLN	WLLQRPQSPKRIY	LVSKLDS	GVPDRFTQSGSGTDFTLKSRVEAEADLAVYC	WQGTFFPLT	FGAGTKLEIK	265

도면6ac

예시의 무린 항-DLL3 항체 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
SC16.116	DIVMTQSPSSLTYTAGEKVTMISC	TSSQSLTSGNCKNYLT	WYQQKPGQPPKLLIY	WASTRES	GVPRFTGSGSGTDFLTLSLQAEADIAVYYC	QNDYSLT	FGAGTKLEIK	269
SC16.117	DIQMQSPSSLASLGDITITTC	HVSONINAVWLS	WYQQKPGNIPKLLIQ	KASNLHT	GVPSRFSGSGSGTGFLLTSSLQPEDAITYYC	QGGQSYPT	FGSGTKLEIK	273
SC16.118	DIVLTQSPASLAVSLGORATISC	KASQSDYDGDQSYLT	WYQQKPGQPPKLLIY	AASNLES	GVPARFSGSGSGTDFLTHPVVEEDAITYYC	QGSNEDPYT	FGGGTKLEIK	277
SC16.120	DVMSQSPSSLAVSVGEKVTMISC	KSSQSLLYSSTCKNYLA	WYQQKPGSQPKLLIY	WASTRES	GVPRFTGSGSGTDFLTLSVKAEDIAVYYC	CCYYSYPYT	FGGGTKLEIK	281
SC16.121	QVLTQSPAIMASAPGEKVTITC	SASSSVSYMH	WFQQKPGTSPKLIWY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTYSYSLTISRMEDIAITYYC	CGSSSYPT	FGGGTKLEIK	285
SC16.122	DIVMTQSKFMSTVGDVRSVYTC	KASQNVGTIVA	WYQQKPGSQPKLLIY	SASYRYS	GVPRFTGSGSGTDFLTLSVQSEDLAEFFC	CCYNSYPLT	FGGGTKLEIK	289
SC16.123	QIVLTQSPAIMASLGERVTMTC	TASSSVSSSYLH	WYQQKPGSSPKLIWY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTYSYSLTISMETEDIAITYYC	HCYHRSPT	FGGGTKLEIK	293
SC16.124	DIQMTQSPASQASLGEVITTC	LASQIGTWLA	WYQQKPGKSPQLLIY	AATSLAD	GVPSRFSGSGSGTGFYKFKKISSLQAEADVSYYC	QQLYSTPWT	FGGGTKLEIK	297
SC16.125	DIQMQSPSSLASLGDITITTC	HASONINAVWLS	WYQQKPGNIPKLLIY	KASNLHT	GVPSRFSGSGSGTGFLLTSSLQPEDAITYSC	QGGQSYPT	FGGGTKLEIK	301
SC16.126	DIQMQSPSSLASLGDITITTC	HASONINAVWLS	WYQQKPGNIPKLLIY	KASNLHT	GVPSRFSGSGSGTGFLLTSSLQPEDAITYYC	QGGQSYPT	FGGGTKLEIK	305
SC16.129	DIQMTQSPASQASLGEVITTC	LASQIGTWLA	WYQQKPGKSPQLLIY	AATSLAD	GVPSRFSGSGSGTGFYKFKKISSLQAEADVSYYC	QQLYSTPYT	FGGGTKLEIK	309
SC16.130	DIQLTQSPASLASVGETVITTC	RASGSHNYLA	WYQQKQKSPQLLIY	NAKTLVD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKNSLQPEDFGYYYC	QHFWTTPWT	FGGGTKLEIK	313
SC16.131	DIQMQSPSSLASLGDITITTC	HVSONINAVWLS	WYQQKPGNIPKLLIQ	KASNLHT	GVPSRFSGSGSGTGFLLTSSLQPEDAITYYC	QGGQSYPT	FGGGTKLEIK	317
SC16.132	DIQMTQSPASQASLGEVITTC	LASQIGTWLA	WYQQKPGKSPQLLIY	AATSLAD	GVPSRFSGSGSGTGFYKFKKISSLQAEADVSYYC	QQLYSTPWT	FGGGTKLEIK	321
SC16.133	SIWMTQTPKFLVYAGBRVITTC	KASQSVNDVA	WYQQKPGSQPKLLIY	CASNRYT	GVPRFTGSGTDFTFITVQAEADIAVYFC	QDDYSSPLT	FGAGTKLEIK	325
SC16.134	DIVLTQSPASLAVSLGGRATISC	KASQSDVHAGDSYMIN	WYQQKPGQPPKLLIY	AASNLES	GVPARFSGSGTDFLTHPVVEEDAITYYC	QGSNEDPYT	FGGGTKLEIK	329
SC16.135	DIKMTQSPSSMYASLGERVITTC	KASQDINRYLS	WFQQKPGKSPKLLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGDYSYSLTISLEYEDMGYYC	LQYDEFFPT	FGGGTKLEIK	333
SC16.136	DIQMTQSPASLASVGETVITTC	RASQNHNYLA	WYQQKQKSPHLLIY	NAKTLAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKNSLQPEDFGSYYC	QHFWSTPWT	FGGGTKLEIK	337
SC16.137	QIVLTQSPAIMASLGEIITLTC	SASSSVSYMH	WYQQKSGTSPKLLIY	STSNLAS	GVPSRFSGSGSGTGFYSLTISVVEAEDAITYYC	HOWSSYHT	FGGGTKLEIK	341

도면6ad

예시의 류린 항-DLL3 항체 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
SC16.138	DIQMTQSPASASLIGESVTTC	LASQTGTWLA	WYQQKPKGSPKLLIY	SATSLAD	GVPSRFSGSGSGTKFSKSLQAEDFVSYIC	QQLYSTPWT	FGGGTKLEIK	348
SC16.139	DIVMTQSHKEMTSVGDVRSITC	KASQDINTAVG	WYQQKPKGSPKLLIY	SASVRYT	GVPRFTSGSGSDTFTISSVQAEDLAVYIC	QCHYSSPYT	FGGGTKLEIK	349
SC16.140	DIVLTQSLASLAVSLGQRATISC	RASKSVSTSGYSYMH	WYQQKPKGSPKLLIY	LASNLES	GVPARFSGSGSDTFLNIHPVEDEDAIYYC	QHSRELPTT	FGGGTKLEIK	353
SC16.141	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYLS	WFGQKPKGSPKLLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGDYSLLTISLSEYEDMGYYC	LQYDEFFPT	FGGGTKLEIK	357
SC16.142	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINNLYS	WFGQKPKGSPKLLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGDYSLLTISLSEYEDMGYYC	LQYDEFFPT	FGGGTKLEIK	361
SC16.143	DVILMTQTPILSLPYSLGDQASISC	RSSQSVHSNGNTYLE	WYLGKPKGSPKLLIY	KVSNRFS	GVPRFSGSGSDTFLKSRVFAEDLGVYIC	FGGSHVPLT	FGAGTKLEIK	365
SC16.144	SIWMTQTPKFLVYAGDRVTTC	KASQSVSNDVG	WYQQKPKGSPKLLIY	YASNRYN	GVPRFTSGSGYGTDFITISTVQAEDLAVYIC	QDDYSSPWT	FGGGTKLEIK	369
SC16.147	DIQMTQTASSLSASLIGDRVTISC	RASQDINNLYN	WYQQKPKGSPKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSDYSLTISLSEQEDAIYFC	QGGDTLPWT	FGGGTKLEIK	373
SC16.148	QVLTQSPALMSASPGKVTMTTC	SASSSVSYMY	WYQQKPKGSPKLLIY	DTSNLAS	GVPRFSGSGSGTYSYSLTISRMEADAIYYC	QEWSNNPLT	FGDGTKLEIK	377
SC16.149	DIQINGSPSSLSASLGDITITTC	HASNINWVLS	WYQQKPKGSPKLLIY	KASHLHT	GVPSRLSGSGSGTFTLTISSLOPEDAIYYC	QQGQSVYPT	FGSGTLEIK	381
SC16.150	DIVMSGSPSSLTIVSVERVTMISC	MSQSLLYSSTQKNVLA	WYQQKPKGSPKLLIY	WASTRES	GVPRFTSGSGSDTFTLTISSVKAEDLAVYIC	QQYYSYPTT	FGGGTKLEIK	385

도면6ae

예시의 사람화된 항-DLL3 항체 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
hSC16.13	DICMTQSPSSLSASVGDRTTTC	SASSSVYMY	WYQOKPKAPKLLIY	LTSNLAS	GVPSRFSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC	QQWRSNIFT	FGGGTKLEIK	389
hSC16.15	AICLTQSPSSLSASVGDRTTTC	RASENIYNLA	WYQOKPKAPKLLIY	TANSLIED	GVPSRFSGSGTDFLTISSLQPEDFATYFC	KQAYDVPPPT	FGGGTKLEIK	393
hSC16.25	EIVLTQSPDFQSVTPKEVYITTC	SASSSVYMH	WYQOKPDQSPKLLIK	DSSKLAS	GVPSRFSGSGTDFLTINSLEAEDAATYYC	QQWSSNPLT	FGGGTKLEIK	397
hSC16.34	DICMTQSPSSLSASVGDRTTTC	KASQSVNDVA	WYQOKPKVPKLLIY	YASNRYS	GVPSRFSGSGTDFLTISSLQPEDVATYFC	QQDYSSPWT	FGGGRVVEIK	401
hSC16.56	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	KASQSVNDVW	WYQOKPGGAPRLLIY	YASNRVT	GIPARFSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	QQDYTSPWT	FGGGTKLEIK	405

도면6b

예시의 유린 항-DLL3 항체 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
SC16.3	QVTLKESGPGILQPSQTLILTCFSFGSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLWLA	HIWDDDKRYNPALKS	RLTISKDTSSSQVFLKIASVDIADTADTAYFCAR	IADYGGDYAMDY	WGGGTSVTVSS	23
SC16.4	QIQLVQSGLPELKKPGETVKISKCKASGYFT	DYSMH	WVKQAPSKGLKWMG	WINETVEPTYADDFKIG	RFAFSLKTSASTAFLQINLNKKNEDTAYFCAR	YDGAMDY	WGGGTSVTVSS	27
SC16.5	QVTLKESGPGILQPSQTLILTCFSFGSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLWLA	DIWDDDKKYNPISLKS	RLTISKDTSSNQVFLKITSVDIADTADTAYFCAR	RVNYYYPYAMDY	WGGGTSVTVSS	31
SC16.7	EVQLQDSGPELVKPGASVKISCKCKASGYFT	GYSMH	WVKQSHVKSLEWIG	RINPYNGATSYNQNFKD	KATLTVDKSSSSTAYMHLISLTSDESAVYFCAR	GDYRYDWFAY	WGGGTLTVSA	35
SC16.8	QALQDSGAEELVRFPGTSYKVSCKASGYAFT	NYLE	WVKQRPGGGLEWIG	VINPFGTGTNYNENFKG	KATLTADKSSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR	SPYDYHEGAMDY	WGGGTSVTVSS	39
SC16.10	QVTLKESGPGILQPSQTLILTCFSFGSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLWLA	HIWDDDKRYNPVLKS	RLTISKDTSSSQVFLKIASVDIADTADTAYFCAR	LVDDLWYFDY	WGGGTLTVSS	43
SC16.11	QIQLVQSGLPELKKPGETVKISKCKASGYFT	DYSMH	WVKQAPSKGLKWMG	WINETVEPTYADDFKIG	RFAFSLKTSASTAFLQINLNKKNEDTAYFCAR	FSGYAMDY	WGGGTSVTVSS	47
SC16.13	QVTLKESGPGILQPSQTLILTCFSFGSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLWLA	HIWDDDKRYNPALKS	RLTISKDTSSSQVFLKIASVDIADTADTAYFCAR	IVSFDNDVVSAMDY	WGGGTSVTVSS	51
SC16.15	QVQLQDSGAEELAKPGASVKMSCKCKASGYFT	RYWIH	WVKQRPGGGLEWIG	YINPTVYTFNQNFKD	KATLTADKSSSSTAYMQLSSLTSDESAVYFCAR	GGSNFFDY	WGGGTLTVSS	55
SC16.18	EVKLEESGGGLYQPGESMKLSCKASGYFTS	DAWMD	WVKQSPHEKGLWVA	EIRKANNHATYYAESVKG	KFTSRDDSKSRVYLMNNIRAADTGYICTA	YSNFAY	WGGGTLTVST	59
SC16.19	EVQLQDSGAEELVRFPGASVKLSCTASGPNIK	DSLHL	WVKQRPKEKLEWIG	WIDPEDETKYAPNFDD	KATITDSSSNTAYLQILSLTSVDIADTAYFCAR	GNVYRHFYD	WGGGTLTVSS	63
SC16.20	QVQLQDSGTELVRFPGTSYKVSCKCKASGYAIG	NHLIE	WVKQRPGGGLEWIG	VINPFGTGTNYNENFKD	KARLTADKSSSNTAYMHLISLTSDDSAVYFCAR	SPYDYHEGAMDY	WGGGTSVTVSS	67
SC16.21	QVQLQDSGPELVKPGASVKISCKCKASGYAIG	SSWMN	WVKQRPKGLWIG	RYPGGGDTINYGKFKG	KATLTADKSSSSTAYMQLSSLTSDESAVYFCAM	GNVYDSSRYSMIDY	WGGGTSVTVSS	71
SC16.22	QVQLQDPGAEELVRFPGASVKLSCKCKASGYFT	TYWIH	WVKQRPGGGLEWIG	EDFPSDSYTYNQKFKG	KATLTVDKSSSSTAYMQLSSLTSDESAVYFCAR	GDYGNPYAMDY	WGGGSSVTVSS	75
SC16.23	QVTLKESGPGILQPSQTLILTCFSFGSLS	TSNTGIG	WIRQPSGKGLWLA	HIWDDDKKYNPISLKS	RLTISKETSNNQVFLKITSVDIADTADTAYFCVQ	IGRDYSNVAWYFDV	WAGGTLTVSS	79
SC16.25	QVTLKESGPGILQPSQTLILTCFSFGSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLWLT	DIWDDDKKYNPISLKS	RLTISKDTSSNQVFLNITSVDIADTADTAYFCAR	RVNYYYPYAMDY	WGGGTSVTVSS	83
SC16.26	QIQLVQSGLPELKKPGETVKISKCKASGYFT	DYSMH	WVKQAPSKGLKWMG	WINETVEPTYADDFKIG	RFAFSLKTSASTAFLQINLNKKNEDTAYFCAR	FSGYAMDY	WGGGTSVTVSS	87
SC16.29	QVQLQDSGAEELARPGASVKLSCKCKASGYFT	DQYIN	WVKQRTGGGLEWIG	EIYPGRGNTYNEKFKG	KATLTADKSSSSTAYMQLSSLTSDESAVYFCAR	EDGGYDDAWFAY	WGGGTLTVSA	91
SC16.30	QVTLKESGPGILQPSQTLILTCFSFGSLS	TSGMGVG	WIRQPSGKGLWLA	HIWDDDKRYNPALKS	RLTISKDTSSNQVFLKIASVDIADTADTAYFCAR	IVDGHPPFAY	WGGGTLTVSA	95
SC16.31	EVQLQDSGPELVKPGASVKISCKCKASGYFTS	RFYWIH	WVKQSPENSLEWIG	EINPSTGGTSYNQKFKG	KATLTVDKSSSSTAYMQLSSLTSSESAVYCTR	GYSNNWYFDV	WAGGTLTVST	99

도면6ba

예시의 퓨린 항-DLL3 항체 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
SC16.34	QIQLVQSGPELKPGETVWISKKASGYFT	NYGMN	WYKQAPGKGLKMWG	WINTYTGPTADDFKG	RFAFLETSASTAYLQINLNKIEDTATYFCAR	IGNSPSDY	WGGGTSILTVSS	103
SC16.35	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCVTGYSIT	SDYAWN	WIRCFPGNKLEWVG	YISYSGSTSNPSLSKS	RSIRFDTSKNGFFLQNSVITEDTATYFCAR	FYGGSSYAMDY	WGGGTSVTVSS	107
SC16.36	QVQLQDSGAEELAKPGASVWMSCKKASGYFT	TYWIMH	WYKQRPQGLEWIG	YNPSSGYTEYNQKFKD	KATLTADKSSSTAYMQLSSLSISEDSAVYFCAR	KGSNRGFAY	WGGGTLTVSS	111
SC16.38	EVLQLOSGAELVQPGASVYKLSCTVGFNPK	DTYH	WYKQRPQGLEWIG	RIDPANGIKYDPKFGG	KATITADTSSTAYLQISLTSISEDTATYFCAR	PTGTFEY	WGGGTLTVSS	115
SC16.41	EVLLEESGGGLVQFGGSMKLSLCAASGFTFS	DAWMD	WYRQSPKRLWVA	ERNKANNHATYYPESVKG	RFITSRDQSKSRVYLGMINNLRADDTGYCTG	YSFAY	WGGGTLTVSA	119
SC16.42	QIQLVQSGPELKPGETVWISKKASGYFT	TAGMQ	WYQKWPQKGFKWIG	WINHSGEPKYADDFKG	RFAFLETSASTAYLQISLNKDEDATFFCAP	LWSDSFAF	WGGGTLTVSA	123
SC16.45	QVQLQDSGADLVKRPGETVWISKKASGYFT	NYLIE	WYKQRPQGLEWIG	VINPFGGGTHYNEKFKD	KAVLTADKSSITTAHMLQSSLSIDDSAVYFCAR	SPDYNDGAMDY	WGGGTSVTVSS	127
SC16.47	EVLQDSGPELVKPGASVWMSCKKASGYFT	RFYMH	WYKQSPENSLEWIG	EINPSTGTSYNGKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLKSLTSEESAVYCTR	GYGSCNYFDV	WGGGTLTVST	131
SC16.49	QVQLQDSGPELVKPGGTLVWISKKASGYFT	SYDIN	WYKQRPQGLEWIG	WYVPGDGNTRYSEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLTSLTSENNAVYFCAR	DYDYPFAY	WGGGTLTVSA	135
SC16.50	EVLVECGGCLVQPGGYLKLSCAASGFTFS	SYAMS	WYRQSPKRLWVA	EISGGSYTYYPDVTG	RFITSRDQAKNTLYLEMSLSRSEDATAMYFCAR	EGYDYDVRAMDY	WGGGTSVTVSS	139
SC16.52	QVQLKESGPELVKPSQSLSITCAVSAFTFT	SFAH	WYRQSPKRLWIG	VIMTGGTNYNSALMS	RLSKDKNSKQVFLKMINSLQDDTAMYYFCAR	DDYDNNYAMDY	WGGGTSVTVSS	143
SC16.55	EVLVQESGGLVQPKGSLKLSCAVSAFTFT	TYAMN	WYRQAPGKLEWVA	RIRKSNNTATYADSVKD	RFITSRDQSGSMYLGMINNKIEDTAMYCVF	YDYVY	WGGGTLTVSA	147
SC16.56	QIQLVQSGPELKPGETVWISKKASGYFT	NYGMN	WYKQAPGKGLKMWVA	WINTYTGPTADDFKG	RFAFLETSASTASLASLNKIEDTATYFCAR	IGDSSPSDY	WGGGTLTVSS	151
SC16.57	EVLVQESGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS	SYDMS	WYRQTPKRLWVA	TISGGSYTYYPDSVKG	RFITSRDQWRDLYLQMSLSRSEDATLYFCAR	QAIGTYFDY	WGGGTLTVSS	155
SC16.59	DVQLVESGGGLVQFGGSRKLSLCAASGFTFS	SFGMH	WYRQAPKLEWVA	YISSGSSNYIADTYKG	RFITSRDQNPNTFLQMTSLRSEDATAMYFCAR	GYGNYDAMDY	WGGGTSVTVSS	159
SC16.61	EVLVQSGPELVKPGASVYFCKKASGYFT	DYNMD	WYKQSHGKLEWIG	NINTYNGGTYNPKFKG	KATLTADKSSSTAYMELRSLRSEDATAMYFCAR	RLRYGGHYFDY	WGGGTLTVSS	163
SC16.62	EVLVQESGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS	SYAMS	WYRQTPKRLWVA	YISGGDHYYPDSVRG	RFITSRDQAKDLYLQMSLSRSEDATLYFCAR	VRDWFYFDV	WGGGTLTVSS	167
SC16.63	QVQLQDSGTELLRPGASVWMSCKKATGYFTS	SYWME	WYKQRPQGLEWIG	EILPFGSGTQYNEKFKG	KATITADTSSTAYMHLSSLSISEDSAVYFCAR	GTNSL	WGGGTLTVSA	171
SC16.65	QVTLKESGPELVQPSQSLTSLTCSFSGFSL	TSGMGV	WYRQSPKRLWVA	LWVDDVDFRYNPAKLS	RLTISKDASSQVFLKIASVDTADTATYFCAR	IASYDYDYYAMDY	WGGGTSVTVSS	175
SC16.67	EVLVQETGGGLVQPKGSLKLSCAVSAFTFT	TYAMN	WYRQAPGKLEWVA	RIRKSNNTATYADSVKD	RFITSRDQSGSMYLGMINNKIEDTAMYCVF	YDYVY	WGGGTLTVSA	179

도면6bb

예시의 퓨린 항-DLL3 항체 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
SC16.68	QVQLQQPQAEELVYPGASVKMSCKASGYTF	NYNMIH	WVKQTPQGGLEWIG	AIFPGNGGTYNPKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLTSLTSDSAVYYCAR	WIGSGLYAMDY	WGGGTSVTVSS	183
SC16.72	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTF	SYVMH	WVKQKPGQGLEWIG	YNPYNDGTRYNEKFKG	KATLTSDKSSSTAYMELLSLSEDSAVYYCAR	LRSRAMDY	WGGGTSVTVSS	187
SC16.73	QVQLQQSGAEELMKPGASVKISCKANGYFS	SYWIE	WLRGPRGHLEWIG	ELIPGSDSNYNKFKG	KATFTADTSSNTAYMQLSLTSESAVYYCTR	GLRROGSYYVMEH	WGGGTSVTVSS	191
SC16.78	EVKLVEGGGLVKPGSSLIKLSAASGFTFG	RYWMS	WVRQPEKKELEWVA	SITSGGTYYPDSVKG	RFTSRONARNLKYLQMSLSRSEDTAMYYCAR	VYHVDIFAY	WGGGTLTVSA	195
SC16.79	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTGYTF	EYTMH	WVKQSHKSLLEWIG	GNPNNGGTYNPKFKG	KATLTVDKSSSTAYMELRSLSEDSAVYYCAR	GFAMFAY	WGGGTLTVSA	199
SC16.80	EVQLQQSGPELVKPGGSKKISCKASGYSFT	GYSMIN	WVKQSHKSLLEWIG	LINPYSGGTYNPKFKG	KATLTVDKSSSTAYMELLSLSEDSAVYYCAR	RSYPLVY	WGGGTLTVSA	203
SC16.81	QVQLKESGPELVAPSSLSITCTVSGFSLT	SYGVH	WYRQPPKGLEWIG	VIVAGSSTNYNSALMS	RLSISKDNSKQVFLKMNLSLQDDTAMYYCAK	QGNFAMDY	WGGGTSVTVSS	207
SC16.84	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFT	GYTMN	WVKQSHKSLLEWIG	LINPYAGGTYNPKFKG	KATLTVDKSSSTAYMELLSLSEDSAVYYCAL	GYGNRYRRFDV	WGAAGTTVTVSS	211
SC16.88	QVQLQQSGAEELARPGASVKLSCKASGYTCT	SYVMQ	WVKQRPQGLEWIG	AIFPGGDDTRYTKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSLSLASEDSAVYYCAR	GRRTAEWFAY	WGGGTLTVSA	215
SC16.101	QVTLKESGPELVKPGASVKLSCKASGYSFT	TSGMGVG	WIRQPSGKLEWLA	HIWIDDYKRYNPAKLS	RLTSDKASSQVFLKIASVDTAETATYYCAH	ILDRAYYFDY	WGGGTLTVTS	219
SC16.103	QVTLKESGPELVKPGASVKLSCKASGYSFT	TSGMGIG	WIRQPSGKLEWLA	HIWDDDKYVNPFLKS	QLTSDKSSRNQVFLKITSVDTADTATYYCAR	RGTAAYFDY	WGGGTLTVSS	223
SC16.104	QVQLKESGPELVKPGASVKLSCKASGYSFT	FYGVH	WVRQPPKGLEWVG	TMGWDDKYYNSALKS	RLSISRDTKNOVFLKLSLQTEDTAMYYCTR	GGTGFYD	WGGGTLTVSS	227
SC16.105	QVQLQQPQAEELVYPGASVKLSCKASGYTF	SYVMH	WVKQRPQGLEWIG	VNPSNGRTRYNEKFKS	KATLTVDKSSSTAYMQLSLSLSEDSAVYYCAR	RRELGTYAMDY	WGGGTSVTVSS	231
SC16.106	QVQLKESGPELVKPGASVKLSCKASGYSFT	SYEIN	WVRQPPKGLEWIG	VWTSSTNYNSALS	RLSISKDNSKSLVFLKMNLSLQDDTAMYYCVR	GVYAMDY	WGGGTSVTVSS	235
SC16.107	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTF	NYMIH	WVKQKPGQGLEWIG	YNPYNDGTRYNEKFKG	KATLTSDKSSSTAYMQLSLSLSEDSAVYYCAV	AYYSNWGFAY	WGGGTLTVSA	239
SC16.108	QVQLVEEAEELARPGASVKLSCKASGYVYW	IMQ	WIKQRFQGLEWIG	AIFPGNGDTRYTKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSLSLASEDSAVYYCAR	SPAYRYRGEYFDY	WGGGTLTVSS	243
SC16.109	QVQLVQSPELVKPGASVKISCKASGYTF	NYGMN	WVKQAPGKLEWVG	WINTYTGEPAYADDFKG	RFAFSLETSASAAAYLQNNLKNEDTATFFCAN	MFRTRGFAY	WGGGTLTVSA	247
SC16.110	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFT	GYMIH	WVKQSHKSLLEWIG	YISCYNGATTNYNFKG	KATFTVDTSSTAYMDFNSLSEDSAVYYCAR	SDGGHAMDY	WGGGTSVTVSS	251
SC16.111	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFT	GYMIN	WVKQSHKSLLEWIG	NIDPYGSSSYKQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLSEDSAVYYCAR	GGSNFFDY	WGGGTLTVSS	255

도면6bc

예시의 무린 항-DLL3 항체 중쇄 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
SC16.113	DVKLVESGGELVKPFGGSLKLSCAAAGSFTFS	SYTMS	WVRQTPKRLWVA	TSSGGSYPPDSVKG	RFTSRONAKNTLYLQMSLSKSEDAMYYCTR	DVYDGSY	WGGGTLTVSS	259
SC16.114	EVQLQDSGAEELVKPGASVYKLSCTASGENIK	DYIH	WVKRPEQLEWIG	RDPANGNTKYDPKFG	KATITPDTSSNTAYLQLSLSLSEDTAVYYCAR	SWRNYGSSFWFDV	WGAAGTLTVSS	263
SC16.115	DVKLVESGGELVKPFGGSLKLSCAAAGSFTFS	SYTMS	WVRQTPKRLWVA	TSSGGSYPPDSVKG	RFTSRONAKNTLYLQMSLSKSEDAMYYCTR	DVYDGSY	WGGGTLTVSS	267
SC16.116	QVQLKESGPGRLVQPSQSLSITCTVSGFSLT	SNGVH	WVRQSPKGLWLG	VLVWGGSDYNAAFIS	RLSISKDNKYSQVFKWNSLQANDTAVYYCAR	NNRYGAMY	WGGGTSVTVSS	271
SC16.117	QVQLKESGPGRLVQPSQSLSITCTVSGFSLT	NYGVH	WVRQPPKGLWLG	VWVAGGITVNSALMS	RLSISEDNKSOVFLKWNLSLQDITDAMYYCAR	NLGPYAMY	WGGGTSVTVSS	275
SC16.118	EVQLQDSGPDLVKPGASVYKSCKASGYFT	GYWH	WVKQSHGKLEWIG	RVPNNGGTSYNGKFKG	KALLTADKSSSTAYMELRSLSEDSAVYYCAR	GSYDVAEG	WGGGTLTVSA	279
SC16.120	EIQLQDSGPELVKPGASVYKSCKASGYAFT	SYNMY	WVMQSHGKLEWIG	YVDPYNGGTSYNGKFKG	KALLTVYDKSSSTAYMELRSLSEDSAVYYCAR	ENRYFDY	WGGGTLTVSS	283
SC16.121	EVQLVESGGELVQPKGSLKLSCAAAGSFTFN	TYAMN	WVRQAPKGLWVA	RIRKSNYATYVADSVKD	RFTSRDSDSNMPLYLQMNLLKTEDTAVYYCVR	QGSYDVGWPFAY	WGGGTLTVSA	287
SC16.122	EVQLVESGGELVQPKGSLKLSCAAAGSFTFS	DYYMF	WVRQTPKRLWVA	TSDGGSYTYPPDSVKG	RFTSRONAKNNLYLQMSLSKSEDAMYYCAR	AGTLYAMY	WGGGTSVTVSS	291
SC16.123	QVALKESGPELQFSQTLSTCTSFSGFSL	TSGMVGV	WIRQPSKGLWLA	HWVDDVKKRYPALKS	RLTISKDTSSSOVFLKASVDTADTAVYYCAR	MEDYSSSYFDF	WHHGTLLTVSS	285
SC16.124	EVQLQDSGPELVKPGASVYKMSCKASGYTF	SYWH	WVKKPGQGLEWIG	YINPYNDGTYNEKFKG	KATLTSKSSSSTAYMELSSLSEDSAVYYCAR	GALYIGNYLGYFDV	WGAAGTLTVSS	289
SC16.125	DVQLKESGPDLVKPGASVYKLSLCTVIGYSIT	SCYSWH	WIRQPPKLEWVG	YHYSGSTVYNSPKS	RISIRDTSKNQFFLQPKSVTTEDSATYYCAL	EGNYDGFAY	WGGGTLTVSS	303
SC16.126	QVQMKESGPELVQPSQSLSITCTVSGSSLT	NYGVH	WVRQPPKGLWLG	VWVAGSITVNSALMS	RLSISKDNKSOVFLKWNLSLQDITDAMYYCAR	DWEGWFAF	WGGGTLTVSA	307
SC16.129	QVQLKESGPGRLVQPSQSLSITCTVSGFSLT	DYGSV	WIRQPPKGLWLG	VWVGGGTYNSALKS	RLSISKDNKSOVFLLELNSLQDITDITAVYYCAK	HYCHYAA	WGGGTLTVSA	311
SC16.130	EVQLQDSGPELVKPGASVYKMSCKASGYTF	SYWH	WVKKPGQGLEWIG	YINPYNDGTEVNEKFKG	KATLTSKSSSSTAYMELSSLSEDSAVYYCAR	GYVDGYSYFDY	WGGGTLTVSS	315
SC16.131	QVQLKESGPGRLVQPSQSLSITCTVSGFSLT	NYGVH	WVRQPPKGLWLG	VWVAGSITVNSALMS	RLSISEDNKSOVFLKWNLSLQDITDAMYYCAR	NLGPYAMY	WGGGTSVTVSS	319
SC16.132	QVQLKESGPGRLVQPSQSLSITCTVSGFSLT	DYGSV	WIRQPPKGLWLG	VWVGGGTYNSALKS	RLSITKDNKSOVFLKWNLSLQDITDAMYYCAK	QRGQYAY	WGGGTLTVSA	323
SC16.133	QVQLKESGPGRLVQPSQSLSITCTVSGFSLT	NYAVH	WVRQSPKGLWLG	VWVSDGSDYNAAFIS	RLSISKDNKSOVFKWNSLQANDTAMYYCAR	KKGGWPFWFAF	WGGGTLTVSA	327
SC16.134	EVQLQDSGPDLVKPGASVYKSCKASGYSFT	GYWH	WVKQSHGKLEWIG	RVPNNGGTVNGKFKG	KALLTVDKSSSSTAYMELRSLSEDSAVYYCAR	GSYDVAEG	WGGGTLTVSA	331
SC16.136	QVQLQDSGAEELVQPSQSLSITCTVSGSFT	NYLIE	WVKRPPKGLWLG	VWVGGGTYNSKPKFA	KALLTADKSSSSTAYMQLSLSLSEDSAVYFCAR	SDYDYAFYAMYD	WGGGTSVTVSS	335
SC16.136	EVQLQDSGPELVKPGASVYKMSCKASGYTF	SYWH	WVKKPGQGLEWIG	YINPYNDGTRVNEKFKG	KATLTSKSSSSTAYMELSSLSEDSAVYYCAR	DRSGVEDYVGMIDY	WGGGTSVTVSS	339

도면 p9b

예시의 퓨린 항-DLL3 항체 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	시열번호
SC16.137	EVQLVESGGDLVKGPGSLKLSCAASGETFS	SYGMS	WVROTPDKRLEWA	TISSGGSTIYFPDSVKG	RFISRDNKAKNTLYLQWSSLKSEDTAMYCAR	RRADAMY	WGGGTSVTVSS	343
SC16.138	QVQLKESGPGGLVAPSQSLSTICTVSGFSLT	DYGVN	WIRQPPGKLEWLG	VWVGGSTIYNALS	RLSISKDKSKSOVFLKMNLSLQDDTAMTYCAK	GRGQYGA	WGGGTLVTVSA	347
SC16.139	EVQLQDSGPELVKPGASVKMSCKASGYFT	NYVAH	WVKQKPGGLEWIG	YINPYNDGTRYNEKFKG	KATLTSDKSSITAYMALSSLTSEDSAVYYCAV	ATYSNWFAY	WGGGTLVTVSA	351
SC16.140	QVQLQDSGPELVKPGASVKMSCKASGYFT	SYVAH	WVKQKPGGLEWIG	MIDPSNSETRLNKKFKD	KATLNVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAV	MDYVFDY	WGGGTLTVSS	355
SC16.141	QVQLKQSGPGLVAPSQSLFICTVSGFSLT	SYEIN	WVRRQPPGKLEWLG	VWVGGSTIYNALS	RLSISKDKSKSLVFLKMNLSLQDDTAMTYCVR	GVYAMDY	WGGGTSVTVSS	359
SC16.142	EVQLQDSGPELVKPGASVKISCKASGYFT	DYNMH	WVKQSHGKLEWIG	FFYPYNGNTIYVSKFKS	KATLTVDNSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR	LNWEGY	WGGGTLTVSS	363
SC16.143	QVQLQDSGPELVKPGASVRSCKASGYFT	SYVH	WVKQKPGGLEWIG	WYFPGNGNTIYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR	ERWILLWFAY	WGGGTLVTVSA	367
SC16.144	QIQLVQSGPELVKPGGETYKISCKASGYFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKRWG	WINTYTGEPYADDFKG	RFAFLETSASTAYLQIDNKNEDTATYFCAR	VGDIYGFY	WGGGTLTVSS	371
SC16.147	QIQLVQSGPELVKPGGETYKISCKASGYFT	DYSLH	WVKQALGKGLKRWG	WINTETGEPAYADDFKG	RFAFLETSASTAYLQINDKNEDITTYFCGI	YDGYAMDY	WGGGTSVTVSS	375
SC16.148	QIQLVQSGPELVKPGGETYKISCKASGYFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKRWG	WINTYTGEPYADDFKG	RFAFLETSARVYLQINLKNEDTATYFCAK	YEAHEGFY	WGGGTLVTVSA	379
SC16.149	QVQLKESGPGGLVAPSQSLSTICTVSGFSLT	SFGVH	WVRRQPPGKLEWLG	VWVGGSTIYNALS	RLSISKDKSKSOVFLKMNLSLQDDTAMTYCAR	DWEGWFAY	WGGGTLVTVSA	383
SC16.150	EQIQLQDSGPELVKPGASVKYVSKASGYAFT	SYNMY	WVSKSHGKLEWIG	YIDPYNGGTSYNGKFRG	KATLTVDKSSSTAYMHLNLSLTSEDSAVYYCAR	ENRYVDF	WGGGTLTVSS	387

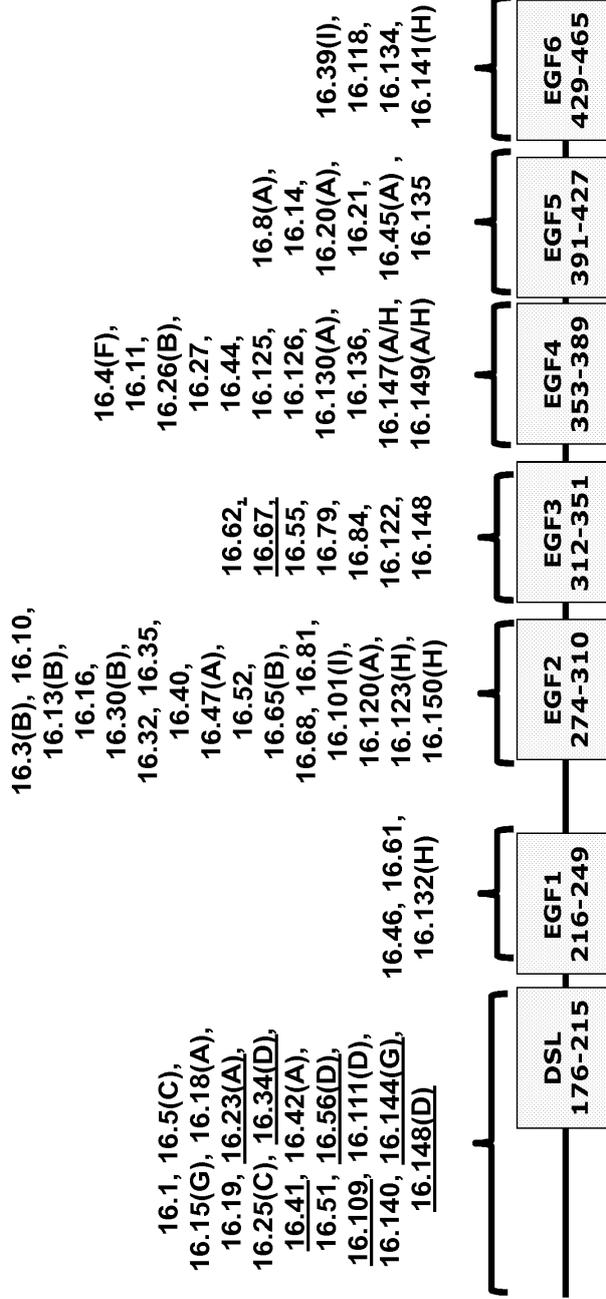
도면6be

예시의 사람화된 항-DLL3 항체 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
hSC16.13	QITLKE S PTLWKPTQILILCTFS G SLS	TSGM G VG	WIRGPF G KALEWLA	HHW W DDY K RYSP S LKS	RLTI K DT S K N GVLTIM N MDP V DTAT Y YCAR	NSFD N D V SA M IDY	W G GGTL V TS	391
hSC16.15	QVQLV G S G A E V K PK G AS V K S OK A S G Y T F T	RY W I H	WIRQAP G GLE W MG	YINPT V Y T EF N Q F KD	RV T MR D T I S T ST V ME L SL R SE D T A Y Y CAR	GG S N F F D Y	W G GGTL V TS	395
hSC16.25	QITLKE S PTLWKPTQILILCTFS G SLS	TSGM G VG	WIRGPF G KALEWLT	DW W DD N K Y NP S LKS	RLTI K DT S K N GVLTIM N MDP V DTAT Y YCAR	R V NY Y D P Y A MDY	W G GGTL V TS	399
hSC16.34	QVQLV G S G A E V K PK G AS V K S OK A S G Y T F T	NY G M N	W V RG A PF G QR L EW M MG	W I NY T GD P Y A DD F KG	RV T IT R D T SA S T A Y M E L SL R SE D T A Y Y CAR	IG G NS P SDY	W G GGTL V TS	403
hSC16.56	QVQLV G S G A E V K PK G AS V K S OK A S G Y T F T	NY G M N	W V RG A PF G GLE W MG	W I NY T GE P Y A DD H KG	RV T MT D T I S T ST A Y M E L SL R SD D T A Y Y CAR	IG D SS P SDY	W G GGTL V TS	407

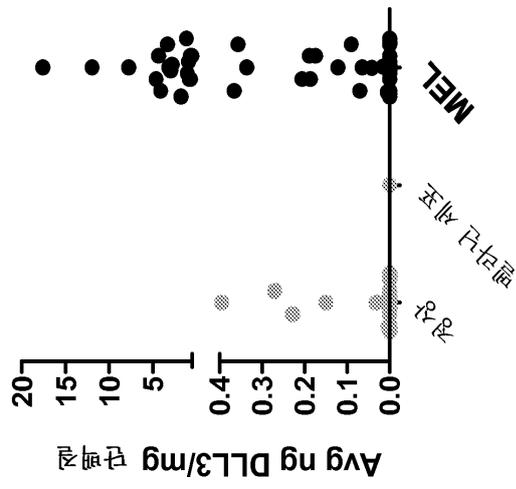
도면7

항-DLL3 항체의 도메인-수준 맵핑



도면8

ELISA에 의한 흑색종 및 정상 조직에서의 DLL3 단백질 발현



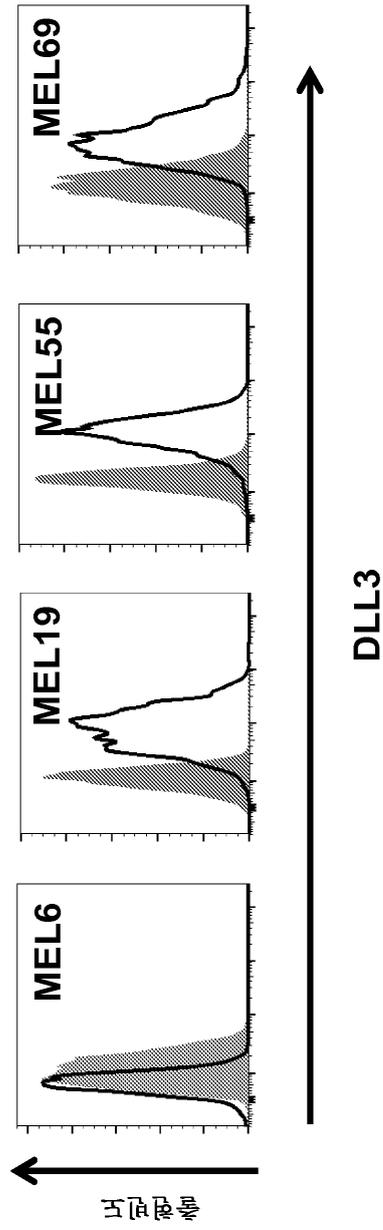
도면9

면역조직화학을 이용한 DLL3 단백질 발현

혹채종 세포주	p0에 대한 DLL3 발현	PDX에 대한 DLL3 발현	마우스 IgG2a
MEL7	-	ND	-
MEL8	+, 50%, c/m	ND	-
MEL17	+++ , 95%, c/m	ND	-
MEL18	+++ , 85%, c/m	ND	-
MEL19	+++ , 75%, m/c	++ , 10%, m/c	-
MEL20	-	+/+++ , 10%, c/m	-
MEL26	-	-	-
MEL28	-	ND	-
MEL30	+/+++ , 20%, m/c	-	-
MEL32	-	-	-
MEL37	+/+++ , 40%, c/m	ND	-
MEL38	-	-	-
MEL43	-	-	-
MEL48	+/+++ , 10%, c/m	++ , 60%, c/m	-
MEL50	-	ND	-
MEL51	-	-	-
MEL54	-	ND	-
MEL63	-	-	-
MEL66	+/+++ , 70%, c/m	+/+++ , 30%, c/m	-
MEL79	-	-	-

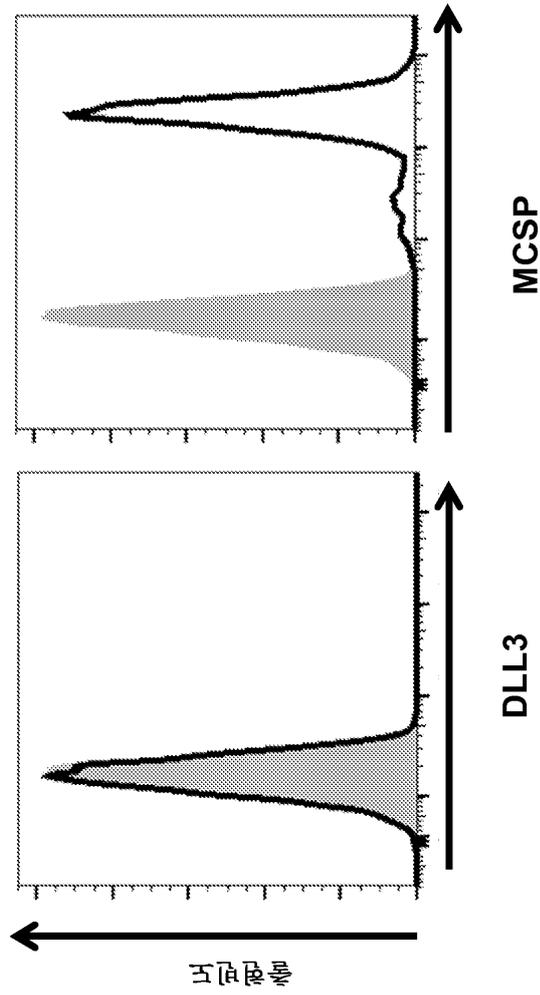
도면10a

유동 세포측정법을 이용한 DLL3 단백질 발현



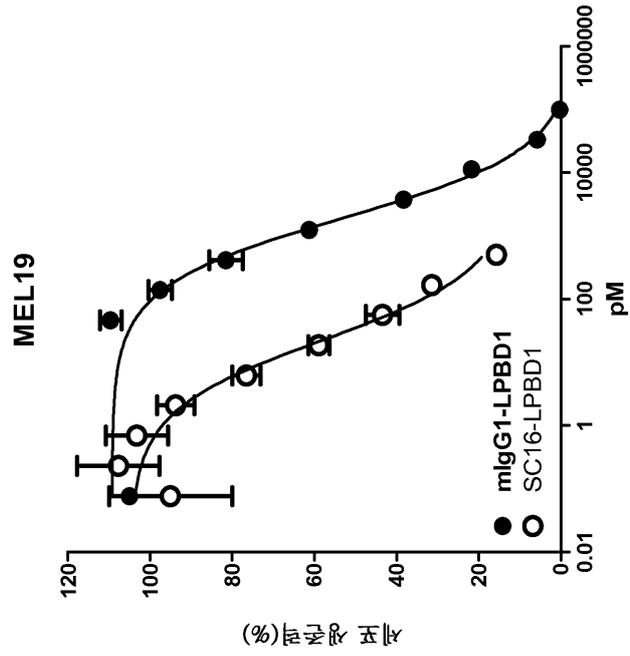
도면10b

멜라닌 세포에서의 DLL3 단백질 발현



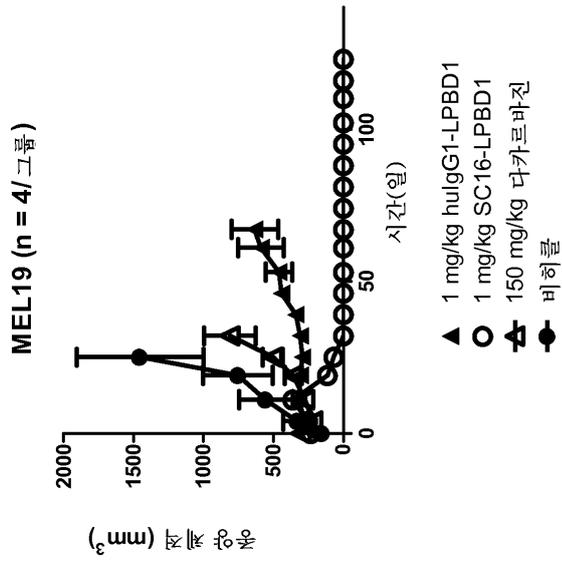
도면11a

항-DLL3 ADC는 시험관내에서 세포독성제의 전달을 매개한다



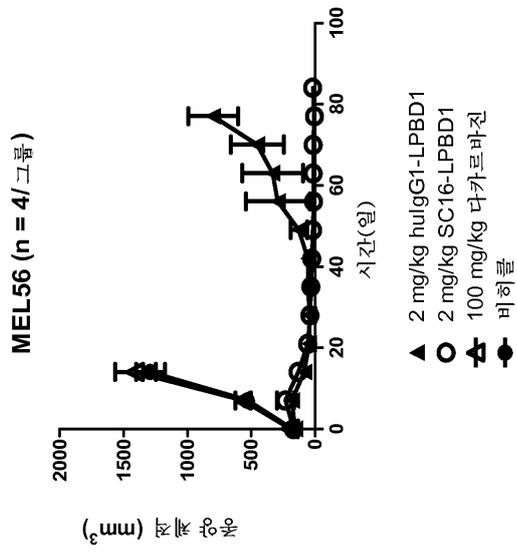
도면11b

항-DLL3 ADC는 생체내에서 흑색종 PDX 종양 성장을 억제한다



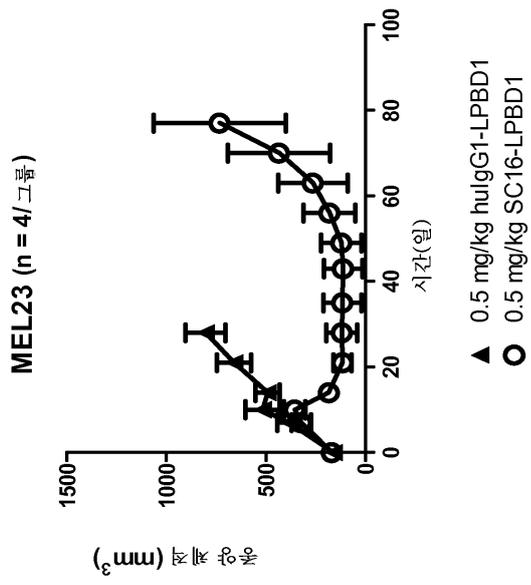
도면11c

항-DLL3 ADC는 생체내에서 흑색종 PDX 종양 성장을 억제한다



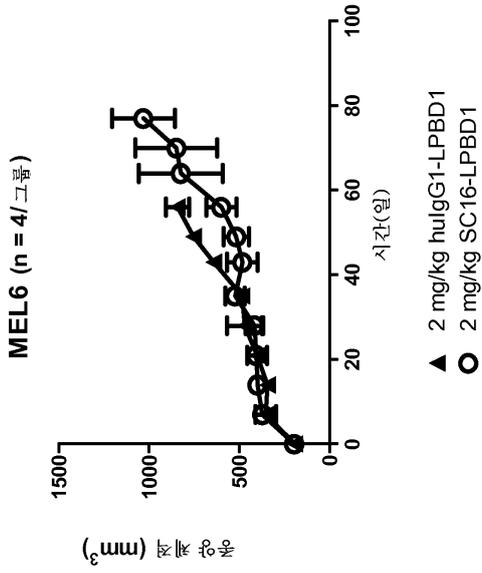
도면11d

항-DLL3 ADC는 생체내에서 후색종 PDX 종양 성장을 억제한다



도면11e

항-DLL3 ADC는 생체내에서 흑색종 PDX 종양 성장을 억제한다



도면12a

후색종에서의 DLL3 단백질의 발현에 대한 양성적 상관관계에 있는 대용 바이오마커들

유전자 기호	DLL3과의 상관관계	유전자 기호	DLL3과의 상관관계
DLL3	1.000	ZNF417	0.618
PUS7	0.777	ATOH8	0.618
EFHD1	0.709	ATP6V1C1	0.618
PTP4A3	0.688	RPS10	0.617
MYO1B	0.675	RPS19	0.617
NFATC1	0.659	BCL7A	0.617
NUDT14	0.657	CHRNA2	0.614
NR6A1	0.657	CAMKK1	0.612
JAG2	0.654	SNORA43	0.611
HAUS5	0.652	TMEM117	0.610
ADAT3	0.649	CBL1	0.609
PAFAH1B3	0.648	HSPA12B	0.609
CCDC136	0.645	OR4C46	0.606
GAS5	0.643	ZNF419	0.605
PPFIA3	0.643	ZNF570	0.604
CDK8	0.639	FANCF	0.603
ZNF114	0.637	ZNF480	0.602
KHSRP	0.637	TRPM6	0.601
MURC	0.634	CHD7	0.601
ZNRD1	0.634		
RPS19	0.631		
LRRC43	0.630		
ZCCHC3	0.627		
LIN9	0.624		

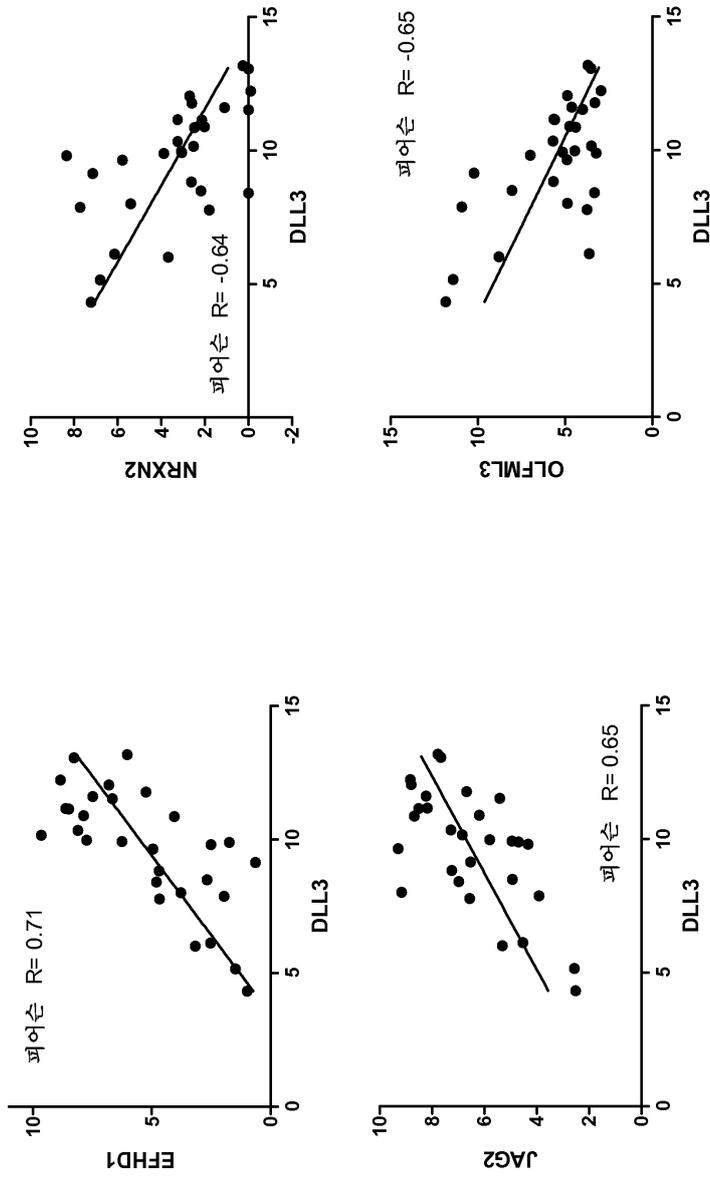
도면12b

특색종에서의 DLL3 단백질의 발현에 대한 상반된-상관관계에 있는 대용 바이오마커들

유전자 기호	DLL3과의 상관관계
ZBTB20	-0.600
GPR155	-0.604
MST1	-0.605
CLVS1	-0.607
P4HA2	-0.608
CIITA	-0.612
ITPR2	-0.613
BRK1	-0.615
TGOLN2	-0.616
TADA3	-0.618
SLC38A11	-0.620
KCNQ1	-0.620
TMED6	-0.621
NRXN3	-0.636
SNX24	-0.640
OLFM13	-0.647
KCT2	-0.649
PJA2	-0.649
SEPT8	-0.682

도면12c

흑색종에서의 DLL3 단백질의 발현에 대한 대용 마커들



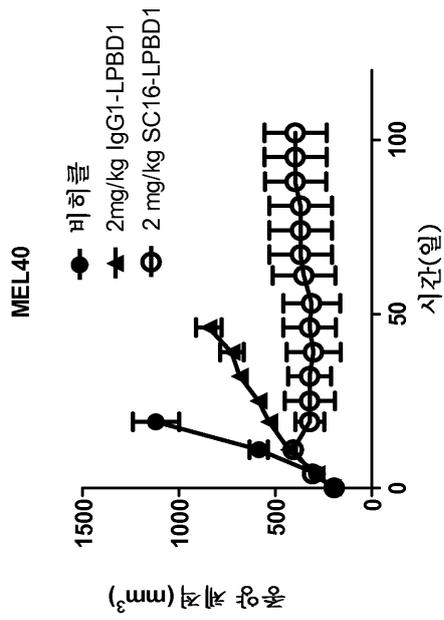
도면13

후색종 PDX의 돌연변이 분석

	돌연변이를 갖는 DLL3 양성 PDX의 수 (n=14)	돌연변이를 갖는 DLL3 음성 PDX의 수 (n=18)
BRAF	4 V600E; 1 V600R	8 V600E; 1 V600K
NRAS	1 Q61R	
KIT	1 L576P	
TP53	4 점 돌연변이	1 점 돌연변이; 1 CNV-결실
CDKN2A	7 점 돌연변이; 5 CNV-결실	1 점 돌연변이; 8 CNV-결실
PTEN	3 점 돌연변이	4 점 돌연변이; 2 CNV-결실
ARID2	2 점 돌연변이	2 점 돌연변이
PIK3CA	2 점 돌연변이	2 점 돌연변이
CTNNB1	1 점 돌연변이	
KDR		1 C482R
MILL2		2 점 돌연변이
MECOM	5 점 돌연변이	3 점 돌연변이
MILL3	1 점 돌연변이	2 점 돌연변이
NF1	4 점 돌연변이	2 점 돌연변이
PTPRK	1 점 돌연변이	1 점 돌연변이
TRRAP	2 점 돌연변이	

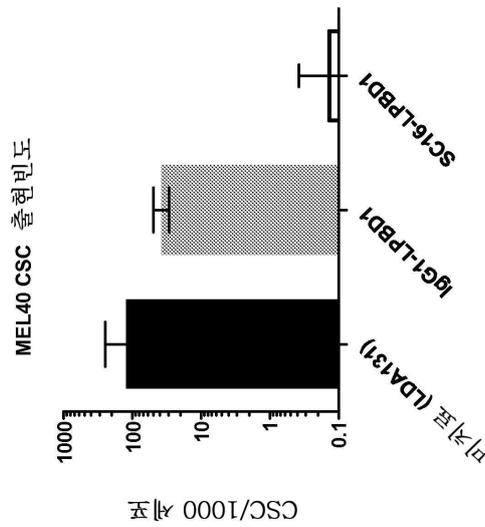
도면14a

항-DLL3 ADC로의 후색종 PDX의 생체내 치료는 암 줄기 세포의 출현빈도를 감소시킨다



도면14b

항-DLL3 ADC로의 후색종 PDX의 생체내 치료는 암 줄기 세포의 출현빈도를 감소시킨다



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ABBVIE STEMCENTRX LLC

<120> ANTI-DLL3 ANTIBODIES AND DRUG CONJUGATES FOR USE IN MELANOM

<130> S69697 1200WO / sc1603.pct

<150> US 61/942,796

<151> 2014-02-21

<160> 437

<170> KopatentIn 3.0

<210> 1

<211> 618

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

1 5 10 15

Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Pro Cys Ser Ala Arg Leu Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu

50 55 60

Lys Pro Gly Leu Ser Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Ala Pro Asp Leu Pro Leu Pro Asp Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe

100 105 110

Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Phe Ile Ile Glu Thr Trp Arg

115 120 125

Glu Glu Leu Gly Asp Gln Ile Gly Gly Pro Ala Trp Ser Leu Leu Ala

130 135 140

Arg Val Ala Gly Arg Arg Arg Leu Ala Ala Gly Gly Pro Trp Ala Arg

145 150 155 160

Asp Ile Gln Arg Ala Gly Ala Trp Glu Leu Arg Phe Ser Tyr Arg Ala

165 170 175

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

180 185 190

Pro Arg Ser Ala Pro Ser Arg Cys Gly Pro Gly Leu Arg Pro Cys Ala

195 200 205

Pro Leu Glu Asp Glu Cys Glu Ala Pro Leu Val Cys Arg Ala Gly Cys

210 215 220

Ser Pro Glu His Gly Phe Cys Glu Gln Pro Gly Glu Cys Arg Cys Leu

225 230 235 240

Glu Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Thr Val Pro Val Ser Thr Ser Ser

245 250 255

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

260 265 270

Pro Gly Pro Gly Pro Cys Asp Gly Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser

275 280 285

Cys Ser Glu Thr Pro Arg Ser Phe Glu Cys Thr Cys Pro Arg Gly Phe

290 295 300

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

305 310 315 320

Cys Phe Asn Gly Gly Leu Cys Val Gly Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ala

325 330 335

Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Asn Cys Glu Lys

340 345 350

Arg Val Asp Arg Cys Ser Leu Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Leu Cys

355 360 365

Leu Asp Leu Gly His Ala Leu Arg Cys Arg Cys Arg Ala Gly Phe Ala

370 375 380

Gly Pro Arg Cys Glu His Asp Leu Asp Asp Cys Ala Gly Arg Ala Cys

385 390 395 400

Ala Asn Gly Gly Thr Cys Val Glu Gly Gly Gly Ala His Arg Cys Ser

405 410 415

Cys Ala Leu Gly Phe Gly Gly Arg Asp Cys Arg Glu Arg Ala Asp Pro

420 425 430

Cys Ala Ala Arg Pro Cys Ala His Gly Gly Arg Cys Tyr Ala His Phe

435 440 445

Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys

450 455 460
 Glu Phe Pro Val His Pro Asp Gly Ala Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro

 465 470 475 480
 Pro Gly Leu Arg Pro Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala
 485 490 495
 Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu
 500 505 510
 Val His Val Arg Arg Arg Gly His Ser Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu
 515 520 525
 Leu Ala Gly Thr Pro Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu

 530 535 540
 Asn Asn Leu Arg Thr Gln Glu Gly Ser Gly Asp Gly Pro Ser Ser Ser
 545 550 555 560
 Val Asp Trp Asn Arg Pro Glu Asp Val Asp Pro Gln Gly Ile Tyr Val
 565 570 575
 Ile Ser Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu Val Ala Thr Pro Leu Phe
 580 585 590
 Pro Pro Leu His Thr Gly Arg Ala Gly Gln Arg Gln His Leu Leu Phe

 595 600 605
 Pro Tyr Pro Ser Ser Ile Leu Ser Val Lys
 610 615
 <210> 2
 <211> 587
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 Met Val Ser Pro Arg Met Ser Gly Leu Leu Ser Gln Thr Val Ile Leu
 1 5 10 15
 Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu
 20 25 30
 Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser

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

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

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

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

Cys Ser Glu Thr Pro Arg Ser Phe Glu Cys Thr Cys Pro Arg Gly Phe
 290 295 300
 Tyr Gly Leu Arg Cys Glu Val Ser Gly Val Thr Cys Ala Asp Gly Pro
 305 310 315 320
 Cys Phe Asn Gly Gly Leu Cys Val Gly Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ala
 325 330 335
 Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Asn Cys Glu Lys
 340 345 350
 Arg Val Asp Arg Cys Ser Leu Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Leu Cys
 355 360 365
 Leu Asp Leu Gly His Ala Leu Arg Cys Arg Cys Arg Ala Gly Phe Ala
 370 375 380
 Gly Pro Arg Cys Glu His Asp Leu Asp Asp Cys Ala Gly Arg Ala Cys
 385 390 395 400
 Ala Asn Gly Gly Thr Cys Val Glu Gly Gly Gly Ala His Arg Cys Ser
 405 410 415
 Cys Ala Leu Gly Phe Gly Gly Arg Asp Cys Arg Glu Arg Ala Asp Pro
 420 425 430
 Cys Ala Ala Arg Pro Cys Ala His Gly Gly Arg Cys Tyr Ala His Phe
 435 440 445
 Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys
 450 455 460
 Glu Phe Pro Val His Pro Asp Gly Ala Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro
 465 470 475 480
 Pro Gly Leu Arg Pro Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala
 485 490 495
 Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu
 500 505 510
 Val His Val Arg Arg Arg Gly His Ser Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu
 515 520 525
 Leu Ala Gly Thr Pro Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu

530 535 540
 Asn Asn Leu Arg Thr Gln Glu Gly Ser Gly Asp Gly Pro Ser Ser Ser

545 550 555 560
 Val Asp Trp Asn Arg Pro Glu Asp Val Asp Pro Gln Gly Ile Tyr Val

565 570 575
 Ile Ser Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu Ala

580 585

<210> 3
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Gln Pro Gly Ala Pro
 1 5
 <210> 4
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 4
 Gly Xaa Arg Pro
 1
 <210> 5
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 6

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 7

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C220S IgG1 heavy constant region

<400> 7

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

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

 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 8
 <211> 328
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> C220? IgG1 heavy constant region
 <400> 8
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

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

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

 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 210 215 220
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 225 230 235 240
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 245 250 255
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 260 265 270

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

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C214? Kappa light chain constant region

<400> 9

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

 100 105

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C214S Kappa light chain constant region

<400> 10

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

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

<210> 11
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Lambda light chain constant region
 <400> 11

Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

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

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

<210> 12
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C214? Lambda light chain constant region

<400> 12

Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
 35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Ser
 100

<210> 13

<211> 105

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C214S Lambda light chain constant region

<400> 13

Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

 20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
 35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Ser Ser

100 105

<210> 14

<211> 214

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SC16.56 ss1 and ss2 full length light chain

<400> 14

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 15
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <
 220><221> MISC_FEATURE
 <223> SC16.56 ss3 and ss4 full length heavy chain
 <400> 15
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

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

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

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

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

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 16

<211> 447

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SC16.56 ss1 full length heavy chain

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

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

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

<210> 17

<211> 446

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SC16.56 ss2 full length heavy chain

<400> 17

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

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

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

405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

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

435 440 445

<210> 18

<211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SC16.56 ss3 full length light chain

<400> 18

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

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp

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

35 40 45
 Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu
 210

<210> 19
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> SC16.56 ss4 full length light chain
 <400> 19

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Ser
 210

<210> 20

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<

220><221> misc_feature

<222> (1)..(324)

<223> SC16.3 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 20

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gta tct cta ggg 48

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

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

tac ttg cac tgg tac caa caa aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt 192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tat ttt ttc aca atc agc agc atg gag 240

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Phe Phe Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc cca 288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

ttc acg ttc ggc gcg ggg aca aag ttg aaa ata aga 324
Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg

100 105

<210> 21
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 21

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Phe Phe Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
 100 105

<210> 22

<

211> 369

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(369)

<223> SC16.3 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(369)

<400> 22

cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48

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

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144

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

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc 192

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60

ctg aag agc cga cta act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta 240

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

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac 288

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

tgt gct cga ata gct gac tat ggc gga gat tac tat gct atg gac tac 336

Cys Ala Arg Ile Ala Asp Tyr Gly Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 369

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 23

<211> 123

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 23

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Ala Asp Tyr Gly Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 24

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.4 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 24

gat atc cag atg aca cag act aca tct tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48

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

1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att agc aat tat 96

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

20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

tac tac aca tca aga tta cac tca ggc gtc cca tca agg ttc agt ggc 192

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

50 55 60

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag cta 240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu

65 70 75 80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt gat atg ctt ccg tgg 288

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Met Leu Pro Trp

85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 25

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Met Leu Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 26

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.4 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 26

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48

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

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggt tat acc ttc aca gac tat 96

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

 20 25 30

tca atg cac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 ggc tgg ata aac act gag act ggt gag cca gga tat gca gat gac ttc 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Gly Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat 240
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 gct cgg tac gac ggg tat gct atg gac tat tgg ggt caa gga acc tca 336
 Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110
 gtc acc gtc tcc tca 351
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 27
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 27
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Gly Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

```

65              70              75              80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
              85              90              95
Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
              100              105              110
Val Thr Val Ser Ser
              115
<210> 28
<211> 318
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.5 VL
<220><221>
> CDS
<222> (1)..(318)
<400> 28
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg      48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1              5              10              15
gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg      96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
              20              25              30
cac tgg tac cag cag aag tca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat      144

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
              35              40              45
gac aca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt      192
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
              50              55              60
ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa      240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65              70              75              80

```

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg act aga aac ccg ctc acg 288
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Arg Asn Pro Leu Thr
 85 90 95
 ttc ggg gct gga acc aag ctg gag ctg aaa 318
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 29

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 29

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

<210> 30

<211> 372

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(372)

<223> SC16.5 VH

<220><221> CDS
 <222> (1)..(372)
 <400> 30

cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

ggc atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cct tca gga gag ggt cta gag 144
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
 35 40 45
 tgg ctg gca gac att tgg tgg gat gac aat aag tac tat aac cca tcc 192
 Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 ctg aag agc cgg ctc aca atc tcc aag gat acc tcc agc aac cag gta 240

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
 65 70 75 80
 ttc ctc aag atc acc agt gtg gac act gca gat act gcc act tac tac 288
 Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 tgt gct cga aga gtt aac tat gtt tac gac ccg tac tat gct atg gac 336
 Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Val Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110
 tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 372
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 31
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 31

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

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

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Val Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 32

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(336)

<223> SC16.7 VL

<220><221> CDS

<222

> (1)..(336)

<400> 32

aac att atg atg aca cag tcg cca tca tct ctg gct gtg tct gca gga 48

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

gaa aag gtc act atg agc tgt aag tcc agt caa agt gtt tta tac agt 96

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

tca aat cag aag aac tac ttg gcc tgg tac caa cag aaa cca ggg cag 144

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

tct cct aaa ctg ctg atc tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggt gtc 192

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

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttt act ctt acc 240

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

65 70 75 80

atc agc act gta caa gtt gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cat caa 288

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

tac ctc tcc tcg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336

Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 33

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 33

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

50 55 60

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

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

```

      85              90              95
Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
      100              105              110
<210> 34
<211> 357
<212> DNA
<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.7 VH
<220><221> CDS
<222> (1)..(357)
<400> 34
gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct      48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15
tca gtg aag att tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tat      96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
      20           25           30
aaa atg cac tgg gtg aag caa agc cat gta aag agc ctt gag tgg att      144
Lys Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile
      35           40           45
gga cgt att aat cct tac aat ggt gct act agc tac aac cag aat ttc      192
Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Ala Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
      50           55           60
aag gac aag gcc acc ttg act gta gat aag tcc tcc agc aca gcc tac      240

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
atg gac ctc cac agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat ttc tgt      288
Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
      85           90           95
gca aga ggg gac tat agg tac gac tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg      336

```

Ala Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca 357

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 35

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 36

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.8 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 36

gaa atc cag atg acc cag tct cca tcc tct atg tct gca tct ctg gga 48

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

1 5 10 15

gac aga ata acc atc act tgc cag gca act caa gac att gtt aag aat 96

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn

20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ccc cct tca ttc ctg atc 144

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile

35 40 45

tat tat gca att gaa ctg gca gaa ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192

Tyr Tyr Ala Ile Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

agt ggg tct ggg tca gac tat tct ctg aca atc agc aac ctg gag tct 240

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser

65 70 75 80

gaa gat ttt gca gac tat tac tgt cta cag ttt tat gag ttt ccg ttc 288

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

85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 37

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 37

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

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

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

<210> 38

<211> 363

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(363)

<223> SC16.8 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(363)

<400> 38

cag gcc cag ctg cag cag tct gga gct gag ctg gta agg cct ggg act 48
 Gln Ala Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 tca gtg aag gtg tcc tgc aag gct tct gga tac gcc ttc act aat tac 96
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 ttg ata gag tgg gta aag cag agg cct gga cag ggc ctt gag tgg att 144

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

gga gtg att aat cct gga act ggt ggt act aac tac aat gag aac ttc 192
 Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60

aag ggc aag gca act ctg act gca gac aaa tcc tcc agt act gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gat gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

gca aga tcc ccc tat gat tac cac gag ggt gct atg gac tac tgg ggt 336
 Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 363
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 39
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 39

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 40
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(324)
 <223> SC16.10 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(324)
 <400> 40

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48

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

1 5 10 15
 gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tca tcc ccc aaa ctc tgg 144

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45

att tat agc act tcc aac ctg gct tct gga gtc cca act cgc ttc agt 192

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

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag 240

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc cca 288

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
 85 90 95

ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 324

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

- <210> 41
- <211> 108
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 41

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

1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45

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

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

65 70 75 80
 Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

- <210> 42
- <211> 360
- <212> DNA
- <213> Mus musculus
- <220><221> misc_feature
- <222> (1)..(360)
- <223> SC16.10 VH
- <220><221> CDS
- <222> (1)..(360)

<400> 42

cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag tcc tcc cag 48

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

1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

ggg atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144

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

35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gtc 192

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val

50 55 60

ctg aag agc cga ctg act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta 240

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val

65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tat 288

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

85 90 95

tgt gct cga tta gtt gat gat ctg tac tac ttt gac tac tgg ggc caa 336

Cys Ala Arg Leu Val Asp Asp Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

ggc acc act ctc aca gtc tcc tca 360

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 43

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

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

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

 100 105 110
 Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 44

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(336)

<223> SC16.11 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 44

gat gtt gag atg acc cag act cca ctc act ttg tcg gtt acc att gga 48

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

1 5 10 15

caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tca gac agt 96

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser

 20 25 30

gat gga aag aca tat ttg aat tgg atg ttt cag agg cca ggc cgg tct 144

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Met Phe Gln Arg Pro Gly Arg Ser
 35 40 45
 cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct 192

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc 240

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tac tat tgc tgg caa ggt 288

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95
 aaa cat tttccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336

Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 45

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 45

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 46
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(351)
 <223> SC16.11 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(351)
 <400> 46

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggt tat acc ttc aca gac tat 96
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 tca atg cac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 ggc tgg ata aac act gag act gtt gag cca aca tat gca gat gac ttc 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 atg gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt 240
 Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 ttg cag atc aac aac ctc gaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Glu Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 gct aga ttt ggt tcc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
 Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110
 gtc acc gtc tcc tca 351

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 47

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 318

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(318)

<223> SC16.13 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(318)

<400> 48

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca ctc gtg tct gca tct cca ggg 48

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

1 5 10 15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96

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

20 25 30

tac tgg tac cag cag aaa cca aga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat 144

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

ctc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192

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

50 55 60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa 240

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

65 70 75 80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg cgt agt aac cca ttc acg 288

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

85 90 95

ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 318

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 49

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 49

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

1 5 10 15

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

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

<210> 50

<211> 372

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(372)

<223> SC16.13 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(372)

<400> 50

cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48

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

1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

ggc atg ggt gta ggc tgg att cgg cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144

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

35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc 192

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60
 ctg aag agc cga ctg act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
 65 70 75 80
 ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac 288

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 tgt gct cgc ata gtt tcc ttt gat aac gac gtt gtc tct gct atg gac 336
 Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
 100 105 110
 tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tcn 372
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Xaa

115 120
 <210> 51
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (124)..(124)
 <223> The 'Xaa' at location 124 stands for Ser.
 <400> 51

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

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

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Xaa
 115 120

<210> 52

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.15 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 52

gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc ctg gct gca tct gtg gga 48

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

1 5 10 15

gaa act gtc gcc atc aca tgt cga gca agt gag aac att tac tac aat 96

Glu Thr Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn

20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa caa ggg aaa tct cct cag ctc ctg atc 144

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

35 40 45

tat act gca aac agt ttg gaa gat ggt gtc cca tcg agg ttc agt ggc 192

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

50 55 60

agt gga tct ggg aca cag tat tct ttg aag atc aac agc atg cag cct 240

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro

65 70 75 80

gaa gat tcc gca act tat ttc tgt aaa cag gct tat gac gtt cct ccg 288

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

85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 53

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 54

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.15 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 54

cag gtc cag ctt cag cag tct ggg gct gaa ctg gca aaa cct ggg gcc 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act cgc tac 96

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

20 25 30

tgg ata cac tgg ata aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att 144

Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

gga tac att aat cct aca act gtt tat act gag ttc aat cag aac ttc 192

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe

50 55 60

aag gac aag gcc act ttg act gca gac aaa tcc tcc acc aca gcc tcc 240

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

65 70 75 80

atg caa ctg agc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt 288

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

85 90 95

gca aga ggc ggt agt aac ttc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act 336

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

100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 55

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 56

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.18 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 56

gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ttg gga 48

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

1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag aat att atc aat tat 96

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

20 25 30
 tta aac tgg tat cag cag aag cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt ggg tct ggg aca gat tat tct ctc acc atc agc aac ctg gaa cct 240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 gaa gat att gcc act tac tat tgt caa cag tat agt gag cgt ccg tac 288
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr

85 90 95
 acg ttc ggg ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105
 <210> 57
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 57

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

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ile Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 58
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(351)
 <223> SC16.18 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(351)
 <400> 58

gaa gtg aag ctg gag gag tca gga gga ggc ttg gta caa cct gga gaa 48
 Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu

1 5 10 15
 tcc atg aaa ctc tct tgt gct gct tct gga ttc act ttt agt gat gcc 96
 Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
 20 25 30

tgg atg gac tgg gtc cgc cag tct cca gag aag gga ctt gag tgg gtt 144
 Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

gct gaa att aga aac aaa gct aat aat cat gca aca tat tat gct gag 192
 Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

tct gtg aaa ggg aaa ttc acc atc tca aga gat gat tcc aaa agt aga 240
 Ser Val Lys Gly Lys Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Arg
 65 70 75 80

gtg tac ctg caa atg aac aac tta aga gct gca gac act ggc att tat 288

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

tac tgt acg gcc tat agt aac ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
 Tyr Cys Thr Ala Tyr Ser Asn Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

gtc act gtc tct aca 351
 Val Thr Val Ser Thr

115
 <210> 59
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 59

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

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

Val Thr Val Ser Thr
 115
 <210> 60
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(318)

<223> SC16.19 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(318)

<400> 60

gac atc cag atg aca cag tct cca tcc tca ctg tct gca tct ctg gga 48

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

1 5 10 15

ggc aaa gtc acc ttc act tgc aag gca agc caa gac att cac aag tat 96

Gly Lys Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Lys Tyr

20 25 30

gta gct tgg tac caa cac aag cct gga aaa ggt cct agg ctg ctc ata 144

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

cat tac aca tct aca tta cag cca ggc atc tca tca agg ttc agt gga 192

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Ser Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

agt ggg tct ggg aga gat tat tcc ttc agc atc agc aac ctg gag cct 240

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

gaa gat att gca act tat tat tgt cta cag tat aat aat ctg tac acg 288

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Asn Leu Tyr Thr

85 90 95

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 318

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 61

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 61

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

1 5 10 15
 Gly Lys Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Lys Tyr
 20 25 30

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 62
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(354)
 <223> SC16.19 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(354)
 <400> 62

gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gct gag ctt gtg agg cca ggg gcc 48
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtc aag ttg tcc tgc aca gct tct ggc ttc aac att aaa gac agc 96

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Ser
 20 25 30
 ctt ttg cac tgg gtg aag cag agg cct gaa aag ggc ctg gag tgg att 144
 Leu Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

ggg tgg att gat cct gag gat ggt gaa act aaa tat gcc ccg aac ttc 192
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Asn Phe

50 55 60
 cag gac aag gcc act ata act aca gac tca tcc tcc aac aca gcc tac 240
 Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Ser Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 ctg caa ctc atc agc ctg aca tct gtt gac act gcc atc tat tac tgt 288
 Leu Gln Leu Ile Ser Leu Thr Ser Val Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcc tat ggt aac tac gtg cgg cac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc 336
 Ala Tyr Gly Asn Tyr Val Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

act ctc aca gtc tcc tca 354
 Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

- <210> 63
- <211> 118
- <212> PRT
- <213> Mus musculus

<400> 63
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Ser
 20 25 30
 Leu Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Asn Phe
 50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Ser Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Ile Ser Leu Thr Ser Val Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Tyr Gly Asn Tyr Val Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 64
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <
 220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.20 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(321)
 <400> 64
 gaa atc cag atg acc cag tct cca tcc tct atg tct gca tct ctg gga 48
 Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 gac aga ata acc atc act tgc cag gca act caa gac att gtt aag aat 96
 Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
 20 25 30
 tta aac tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ccc cct tca ttc ctg atc 144
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile
 35 40 45
 tat tat gca act gaa ctg gca gaa ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
 Tyr Tyr Ala Thr Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt ggg tct ggg tca gac tat tct ctg aca atc agg aac ctg gag tct 240
 Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Arg Asn Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 gaa gac ttt gca gac cat tac tgt cta cag ttt tat gag ttt ccg ttc 288
 Glu Asp Phe Ala Asp His Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Phe

85 90 95
 acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105
 <210> 65
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 65
 Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile
 35 40 45

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

<210> 66
 <211> 363

<212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(363)
 <223> SC16.20 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(363)

<400> 66
cag gtc cag ttg cag cag tct gga act gag ctg gta agg cct ggg act 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
tca gtg agg gtg tcc tgc aag gct tct gga tac gcc ttc ggt aat cac 96
Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Gly Asn His
20 25 30
ttg att gag tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggc ctt gag tgg att 144
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
gga gtg att aat cct gga act ggt ggt act cac tac aat gag aag ttc 192
Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
aag gac aag gca aga ctg acc gca gac aaa tcc tcc aac act gcc tac 240
Lys Asp Lys Ala Arg Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
atg cac ctc aac agc ctg aca tct gat gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
gca aga tcc ccc tat gat tac cac gag ggt gct atg gac tac tgg ggt 336
Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 67
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 67
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

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

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

<210> 68

<211> 339

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(339)

<223> SC16.21 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(339)

<400> 68

gac att gtg atg aca cag tct cca tcc tcc ctg gct atg tca gta gga 48

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

1 5 10 15

cag aag gtc act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta aat agt 96

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

 20 25 30

agc aat caa aag aat tat ttg gcc tgg tat cag cag gaa cca gga cag 144

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Gln
 35 40 45
 tct cct aaa ctt ctg gta tcc ttt gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192
 Ser Pro Lys Leu Leu Val Ser Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctt acc 240

 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 atc agc ggt gtg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa 288
 Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 cat tat agc att ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg 336
 His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

 100 105 110
 aaa 339
 Lys

<210> 69

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 69

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Ser Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

 100 105 110

Lys

<210> 70

<211> 372

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(372)

<223> SC16.21 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(372)

<400> 70

cag gtt cag cta caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gcc 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag att tcc tgc aag gct tct ggc tat gca ttc agt agc tcc 96

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

 20 25 30

tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga aag ggt ctt gag tgg att 144

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

 35 40 45

gga cgg att tat cct gga gat gga gat act aac tac aat ggg aag ttc 192

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

 50 55 60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240

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

```

65           70           75           80

atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tac ttc tgt      288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
           85           90           95

gca atg ggt att tat aac tac gat ggt agc cgt tac tat tct atg gac      336
Ala Met Gly Ile Tyr Asn Tyr Asp Gly Ser Arg Tyr Tyr Ser Met Asp
           100          105          110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca                        372

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
           115          120

<210> 71
<211> 124
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 71
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1           5           10          15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
           20           25           30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
           50           55           60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
           85           90           95
Ala Met Gly Ile Tyr Asn Tyr Asp Gly Ser Arg Tyr Tyr Ser Met Asp
           100          105          110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
           115          120

```

<210> 72

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.22 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 72

gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48

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

1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att aag aat tat 96

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

20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ccc ctg atc 144

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Pro Leu Ile

35 40 45

tac tac aca tca aga gta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192

Tyr Tyr Thr Ser Arg Val His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag caa 240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc cag cag ggt tat acg ctt cca ttc 288

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

85 90 95

acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ath aar 321

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 73

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Pro Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Val His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 74

<211> 360

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(360)

<223> SC16.22 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 74

cag gtc cag ctg cag cag cct ggg gct gaa ctg gtg aag cct ggg gct 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

tca gtg aag ctg tcc tgt aag gct tct gga tac acc ttc act acc tac 96

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 tgg atg cac tgg gtg aag cag agg cct gga caa ggc ctt gag tgg atc 144
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga gag att gat cct tct gat agt tat act tac tac aat caa aag ttc 192
 Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tat tgt 288
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca aga ggg gac tat ggt aac ccc tat gct atg gac tac tgg ggt caa 336
 Ala Arg Gly Asp Tyr Gly Asn Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 gga tcc tca gtc acc gtc tcc tca 360
 Gly Ser Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 75

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

Gly Ser Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 76

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(324)

<223> SC16.23 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 76

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cct ggg 48

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

gag aag gtc acc ttg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tcc agg 96

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Arg
 20 25 30

tac ttg tac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt 192

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

50 55 60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc ata atc agc agc atg gag 240
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Ile Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

gct gaa gat gct gcc tct tat ttc tgc cat cag tgg agt aat tac cca 288
 Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Asn Tyr Pro
 85 90 95

ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 324
 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 77
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 77

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

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Ile Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Asn Tyr Pro
 85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 78
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(372)
 <223> SC16.23 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(372)
 <400> 78

cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 aat acg ggc ata ggc tgg att cgt cag cct tca ggg acg ggt ctg gag 144
 Asn Thr Gly Ile Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Leu Glu
 35 40 45
 tgg ctg gca cac att tgg tgg aat gat gat aag tac tat aat cca tcc 192
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 ctg aag agc cgg ctc aca atc tcc aag gaa acc tcc aac aac cag gta 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Thr Ser Asn Asn Gln Val
 65 70 75 80
 ttc ctc aag atc acc aat gtg gac act gca gat act gcc tca tac ttc 288
 Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe
 85 90 95

tgt gtt caa atc ggg cgc gac tac agt aac tac gcc tgg tat ttc gat 336
 Cys Val Gln Ile Gly Arg Asp Tyr Ser Asn Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110
 gtc tgg ggc gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca 372
 Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 79
 <211> 124

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 79

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

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

<210> 80

<

211> 318

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(318)

<223> SC16.25 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(318)

<400> 80

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

48

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

cac tgg tac cag cag aag tca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat 144
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

gac tca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
 Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa 240
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agt agt aac ccg ctc acg 288
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 318

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 81
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 82

<211> 372

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(372)

<223> SC16.25 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(372)

<400> 82

cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48

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

1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

ggc atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cct tca gga gag ggt cta gag 144

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

35 40 45

tgg ctg aca gac att tgg tgg gat gac aat aag tac tat aac cca tcc 192

Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

ctg aag agc cgg ctc aca atc tcc aag gat acc tcc agc aac cag gta 240

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val

65 70 75 80

ttc ctc aat atc acc agt gtg gac act gca gat act gcc act tac tac 288

Phe Leu Asn Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 tgt gct cga aga gtt aac tat tat tac gac ccg tac tat gct atg gac 336

Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110
 tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 372

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

- <210> 83
- <211> 124
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 83

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

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

Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val

65 70 75 80
 Phe Leu Asn Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

- <210> 84
- <211> 336
- <212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(336)

<223> SC16.26 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 84

gat gtt gag atg acc cag act cca ctc act ttg tgc gtt acc att gga 48

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

1 5 10 15

caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tca gac agt 96

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser

20 25 30

gat gga aag aca tat ttg aat tgg atg ttt cag agg cca ggc cgg tct 144

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

35 40 45

cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct 192

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc 240

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tac tat tgc tgg caa ggt 288

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

aaa cat ttt ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336

Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 85

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 85

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser

 20 25 30

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

 35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

 50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

 85 90 95

Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105 110

<210> 86

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.26 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 86

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48

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

1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggt tat tcc ttc aca gac tat 96

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

 20 25 30

tca atg cac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

ggc tgg ata aac act gag act gtt gag cca aca tat gca gat gac ttc 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

atg gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt 240
 Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc gaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Glu Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

gct aga ttt ggt tcc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336

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

gtn acv gtn tcn tcn 351
 Val Xaa Val Xaa Xaa
 115

<210> 87
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (114)..(114)
 <223> The 'Xaa' at location 114 stands for Thr.

<220><221> misc_feature
 <222> (116)..(116)
 <223> The 'Xaa' at location 116 stands for Ser.

<220><221> misc_feature
 <222> (117)..(117)
 <223> The 'Xaa' at location 117 stands for Ser.

<400> 87

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

Val Xaa Val Xaa Xaa
 115

- <210> 88
- <211> 318
- <212> DNA
- <213> Mus musculus
- <220><221> misc_feature
- <222> (1)..(318)
- <223> SC16.29 VL
- <220><221> CDS
- <222> (1)..(318)
- <400> 88

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

gag aag gtc acc ata acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

cac tgg ttc cag cag aag cca ggc act tct ccc aaa ctc tgg att tat 144
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45
acc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
gga tct ggg acc tct tac tct ctc aca gtc agc cga atg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
gat gct gcc act tat tac tgc cag caa agg agt ctt tat ccg tac acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Leu Tyr Pro Tyr Thr
85 90 95
ttc gga ggg ggg acc aag gtg gaa ata aaa 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 89
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 89
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Leu Tyr Pro Tyr Thr

	85	90	95	
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys				
	100	105		
<210> 90				
<211> 363				
<212> DNA				
<213> Mus musculus				
<220><221> misc_feature				
<222> (1)..(363)				
<223> SC16.29 VH				
<220><221> CDS				
<222> (1)..(363)				
<400> 90				
cag gtt cag cta cag cag tct gga gct gag ctg gcg agg ccc ggg gct				48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala				
1	5	10	15	
tca gtg aag ctg tcc tgc aag gct tca ggc tac acc ttc act gac cag				96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Gln				
	20	25	30	
tat ata aac tgg gtg aag cag agg act gga cag ggc ctt gag tgg att				144
Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile				
	35	40	45	
gga gag att tat ccc gga agg ggt aat act tac tac aat gag aag ttc				192
Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Arg Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe				
	50	55	60	
aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac				240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr				
65	70	75	80	
atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat ttc tgt				288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys				
	85	90	95	
gca aga gag gat ggt ggt tac gac gat gcc tgg ttt gct tac tgg ggc				336

Ala Arg Glu Asp Gly Gly Tyr Asp Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
 100 105 110

caa ggg act ctg gtc act gtc tct gca 363

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

- <210> 91
- <211> 121
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Arg Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Gly Gly Tyr Asp Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

- <210> 92
- <211> 324
- <212> DNA
- <213> Mus musculus
- <220><221> misc_feature
- <222> (1)..(324)

<223> SC16.30 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 92

caa att gtt ctg acc cag tct cca aca atc atg tct gca tct cta ggg 48

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

1 5 10 15

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta act tcc agt 96

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser

20 25 30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt 192

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

50 55 60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag 240

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

65 70 75 80

gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag ttt cat cgt tcc cca 288

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

85 90 95

ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 324

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 93

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 94

<211> 360

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(360)

<223> SC16.30 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 94

cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48

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

1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

ggc atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144

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

35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aaa cca gcc 192

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Lys Pro Ala

50 55 60

ctg aag agc cga ctg act gtc tcc aag gat acc tcc agc aac cag gtt 240

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val

65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc act gtg gac gct gca gat act ggc aca tac tac 288

Phe Leu Lys Ile Ala Thr Val Asp Ala Ala Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr

85 90 95

tgt gct cga atc gtt gat ggt cac ccc ccg ttt gct tac tgg ggc caa 336

Cys Ala Arg Ile Val Asp Gly His Pro Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

ggg act ctg gtc act gtc tct gca 360

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 95

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 95

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Lys Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Thr Val Asp Ala Ala Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Asp Gly His Pro Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 96
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(336)
 <223> SC16.30 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(336)
 <400> 96

gac att gtg ctg acc cag tct cca ctc tct ctg cct gtc aat att gga 48
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly
 1 5 10 15

gat caa gcc tct atc tct tgc aag tct act aag agt ctt ctg aat agt 96
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

gat gga ttc act tat ttg gac tgg tat ttg cag agg cca ggc cag tct 144
 Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

cca caa ttc cta ata tat ttg gtt tct aat cga ttt tct gga gtt cca 192
 Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt ggg tca gga aca gat ttc aca ctc aag atc 240

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

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gta tat tat tgc ttc cag agt 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser
 85 90 95

aac tat ctt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aga 336
 Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg

100 105 110
 <210> 97
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 97

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

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

<210> 98
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(357)
 <223> SC16.31 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(357)
 <400> 98

gag gtc caa ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc agt cgt ttc 96
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
 20 25 30
 tat atg cac tgg gtg aag caa agt cct gaa aat agt ctt gag tgg att 144
 Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga gag att aat cct agc act ggg ggt aca agc tac aac cag aag ttc 192
 Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 aag ggc aag gcc aca tta act gta gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 atg cag ctc aag agc ctg aca tct gaa gag tct gca gtc tat tac tgt 288
 Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 act agg ggt tac ggg agc aac tgg tac ttc gat gtc tgg ggc gca ggg 336
 Thr Arg Gly Tyr Gly Ser Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
 100 105 110
 acc acg gtc acc gtc tcc aca 357
 Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
 115
 <210> 99
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 99
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

115

<210> 100

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.34 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 100

agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga 48

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

1 5 10 15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat 96

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

20 25 30

gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata 144

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

35 40 45
 tac tat gca tcc aat cgc tac agt gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
 Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct 240

 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
 65 70 75 80
 gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tgg 288
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
 85 90 95
 acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105
 <210> 101
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 101
 Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

<210> 102

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> SC16.34 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 102

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag agg cct gga gag 48

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

1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct gga tat acc ttc aca aac tat 96

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

20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144

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

35 40 45

ggc tgg ata aac acg tac act gga gac cca aca tat gct gat gac ttc 192

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

50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat 240

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

65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288

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

85 90 95

gca aga att ggc ggt aat agt ccc tct gat tac tgg ggc caa ggc acc 336

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

100 105 110

tct ctc aca gtc tcc tca

354

Ser Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 103

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 103

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

1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

 85 90 95
 Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110
 Ser Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 104

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.35 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 104

gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48

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

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att agc aat tat 96

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

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192

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

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag caa 240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt aat acg ctt ccg tac 288

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 105

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 105

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 106

<211> 360

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(360)

<223> SC16.35 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 106

gat gtg cag ctt cag gag tcg gga cct ggc ctg gtg aaa cct tct cag 48

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

tct ctg tcc ctc acc tgc act gtc act ggc tac tca atc acc agt gat 96

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

tat gcc tgg aac tgg atc cgg cag ttt cca gga aac aaa ctg gag tgg 144

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

atg ggc tac ata agc tac agt ggt agc act agc tac aac cca tct ctc 192

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

50	55	60	
aaa agt cga atc tct atc act cga gac aca tcc aag aac cag ttc ttc			240
Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe			
65	70	75	80
ctg cag ttg aat tct gtg act act gag gac aca gcc aca tat tac tgt			288
Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
gca aga ttt tac tac ggt agt agc tat gct atg gac tac tgg ggt caa			336
Ala Arg Phe Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
gga acc tca gtc acc gtc tcc tca			360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 107			
<211> 120			
<212> PRT			
<213> Mus musculus			
<400> 107			
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln			
1	5	10	15
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp			
20	25	30	
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp			
35	40	45	
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu			
50	55	60	
Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe			
65	70	75	80
Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Phe Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln			

```

                100                105                110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
                115                120
<210> 108
<211> 321
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223
> SC16.36 VL
<220><221> CDS
<222> (1)..(321)
<400> 108
gaa aca act gtg acc cag tct cca gca tcc ctg tcc gtg act aca gga      48
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Thr Thr Gly
1                5                10                15
gaa aaa gtc act atc aga tgc ata acc acc cct gat att gat gat gat      96
Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Thr Pro Asp Ile Asp Asp Asp
                20                25                30

atg aac tgg tac cag cag aag cca ggg gaa cct cct aac ctc ctt att      144
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Leu Leu Ile
                35                40                45
tca gaa ggc aat agt ctt cgt cct gga gtc cca tcc cga ttc tcc agc      192
Ser Glu Gly Asn Ser Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
                50                55                60
agt ggc tat ggc aca aat ttt gtt ttt aca att gaa aac acg ctc tca      240

Ser Gly Tyr Gly Thr Asn Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65                70                75                80
gaa gat gtt gca gat tac tac tgt ttg caa agt gat aac atg cca ttc      288
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Met Pro Phe
                85                90                95
acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aar      321

```

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 109

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 109

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Thr Pro Asp Ile Asp Asp Asp

20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Leu Leu Ile

35 40 45

Ser Glu Gly Asn Ser Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Met Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 110

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> SC16.35 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 110

cag gtc cag ctg cag cag tct ggg gct gaa ctg gca aaa cct ggg gcc

48

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttt act acc tac 96
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 tgg atg cac tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att 144
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga tac att aat cct agc agt ggt tat act gag tac aat cag aag ttc 192
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 aag gac aag gcc aca ttg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 atg caa cta agc agc ctg aca tct gag gac tct tca gtc tat tac tgt 288
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ser Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca aga aag ggt agt aac agg ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act 336
 Ala Arg Lys Gly Ser Asn Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 ctg gtc act gtc tct tcn 354
 Leu Val Thr Val Ser Xaa
 115
 <210> 111
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (118)..(118)
 <223> The 'Xaa' at location 118 stands for Ser.
 <400> 111

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

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

Leu Val Thr Val Ser Xaa
 115

- <210> 112
- <211> 312
- <212> DNA
- <213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(312)

<223> SC16.38 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(312)

<400> 112

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48

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

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt ata aat tac atg 96

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met
 20 25 30

cac tgg tac cag cag aag cca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat 144
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 gac aca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 ggg tct ggg acc tct tat tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa 240

 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 gat gct gcc act tat tac tgc cat cag cgg agt acg tgg acg ttc ggt 288
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Trp Thr Phe Gly
 85 90 95
 gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 312
 Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

- <210> 113
- <211> 104
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 113

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

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

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

<210> 114

<211> 348

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(348)

<223> SC16.38 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(348)

<400> 114

gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gca gag ctt gtg aag cca ggg gcc 48

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

1 5 10 15

tca gtc aag ttg tcc tgc aca gtt tct ggc ttc aac att aaa gac acc 96

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

tat ata cac tgg gtg aag cag agg cct gaa cag ggc ctg gag tgg att 144

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

gga agg att gat cct gcg aat ggt aat act aaa tat gac ccg aag ttc 192

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

50 55 60

cag ggc aag gcc act ata aca gca gac aca tcc tcc aac aca gcc tac 240

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

65 70 75 80

ctg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gcc gtc tat tac tgt 288

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

85 90 95

gct aga ccg acg ggg tac ttt gaa tac tgg ggc caa ggc acc act ctc 336

Ala Arg Pro Thr Gly Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

aca gtc tcc tca

348

Thr Val Ser Ser

115

<210> 115

<211> 116

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 115

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Pro Thr Gly Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 116

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.41 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 116

gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ttg gga 48

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

1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gat gtt atc aat tat 96

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

20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

tac tac aca tca agg tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192

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

50 55 60

agt ggg tct agg aca gat tat tct ctc acc atc agc aac ctg gaa cct 240

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

gaa gat att gcc act tac tat tgt cag cag tat agt gag cgt ccg tac 288

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr

85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 117

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 117

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

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

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

<210> 118
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(351)
 <223> SC16.41 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(351)

<400> 118
 gaa gtg aag ctt gag gag tct gga gga ggc ttg gtg caa ttt gga gga 48
 Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Phe Gly Gly
 1 5 10 15
 tcc atg aaa ctc tct tgt gct gct tct gga ttc act ttt agt gat gcc 96
 Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
 20 25 30
 tgg atg gac tgg gtc cgc cag tct cca gag aag ggg ctt gag tgg gtt 144

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

gct gaa att aga aac aaa gct aat aat cat gca aca tat tat cct gag 192
 Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Pro Glu
 50 55 60

tct gtg aaa ggg agg ttc acc atc tca aga gat gat tcc aaa agt aga 240
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Arg

65 70 75 80
 gtg tac ctg caa atg aac aac tta aga gct gaa gac act ggc att tat 288
 Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
 85 90 95

tac tgt acg ggt tac tcc tcg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
 Tyr Cys Thr Gly Tyr Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

gtc act gtc tct gca 351
 Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 119
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 119

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Phe Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
 20 25 30

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

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

85

90

95

Tyr Cys Thr Gly Tyr Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 120

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(336)

<223> SC16.42 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 120

gat gtt ttg atg aca cag tct cca ctc tcc ctg tct gtc agt ctt gga 48

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

1

5

10

15

gat caa gcc tcc atc tct tgt aga tct agt cag aac att gta cac agt 96

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser

20

25

30

gat aga tac acc tat tta gaa tgg tac ctg cag aaa cca ggc cag tcg 144

Asp Arg Tyr Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35

40

45

cca aaa ctc ctg ata tat ggg gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca 192

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50

55

60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctc aag atc 240

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65

70

75

80

agc aga gtg gag gct gag gat atg gga gtt tat tac tgc ttt caa ggt 288

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Met Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

aca cat gtt ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 336

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 121

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 121

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser

20 25 30

Asp Arg Tyr Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Met Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 122

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> SC16.42 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 122

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gaa ctg aag aag cct gga gag 48

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

1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca act gct 96

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

20 25 30

gga atg cag tgg gtg caa aag atg cca gga aag ggt ttt aag tgg att 144

Gly Met Gln Trp Val Gln Lys Met Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Ile

35 40 45

ggc tgg ata aac acc cac tct gga gag cca aaa tat gca gat gac ttc 192

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

50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat 240

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

65 70 75 80

tta cag ata agc aac ctc aaa gac gag gac acg gct acg ttt ttc tgt 288

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys

85 90 95

gcg ccc cta tgg tcc gat agt agt ttt gct tac tgg ggc caa gga act 336

Ala Pro Leu Trp Ser Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

ctg gtc act gtc tct gca 354

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 123

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 123

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

 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ala

 115
 <210> 124
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.45 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(321)
 <400> 124

gaa atc cag atg acc cag tct cca tcc tct atg tct gca tct ctg gga 48
 Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

gac aga ata acc atc act tgc cag gca act caa gac att gtt aag aat 96
 Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
 20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ccc cct tca ttc ctg atc 144
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile
 35 40 45
 tat tat gca act gaa ctg gca gaa ggg gtc cca gca agg ttc agt ggc 192

 Tyr Tyr Ala Thr Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt ggg tct ggg tca gac tat tct ctg aca atc agc aac ctg gag tct 240
 Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 gaa gat ttt gca gac tat cac tgt cta cag ttt tat gag ttt ccg ttc 288
 Glu Asp Phe Ala Asp Tyr His Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Phe

 85 90 95
 acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105
 <210> 125
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 125
 Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

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

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

	85	90	95	
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys				
	100	105		
<210> 126				
<211> 363				
<212> DNA				
<213> Mus musculus				
<220><221> misc_feature				
<222> (1)..(363)				
<223> SC16.45 VH				
<220><221> CDS				
<222> (1)..(363)				
<400> 126				
cag gtc cag ctg cag cag tct gga gct gac ctg gta agg cct ggg act				48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Arg Pro Gly Thr				
1	5	10	15	
tca gtg aag gtg tcc tgc aag gct tct gga tac tcc ttc act aat tac				96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr				
	20	25	30	
ctg ata gag tgg gta aag cag agg cca gga cag ggc ctt gag tgg att				144
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile				
	35	40	45	
gga gtg att aat cct gga agt ggt gga act cac tac aat gag aaa ttc				192
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe				
	50	55	60	
aag gac aag gca gtt ctg act gca gac aaa tcc tcc act act gcc cac				240
Lys Asp Lys Ala Val Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala His				
65	70	75	80	
atg cag ctc agc agc ctg aca tct gat gac tct gcg gtc tat ttc tgt				288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys				
	85	90	95	
gca aga tcc ccc tat gat tat aac gat ggt gct atg gac tac tgg ggt				336

Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr Asn Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tct tca 363

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 127

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Val Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala His

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr Asn Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 128

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(336)

<223> SC16.47 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 128

gat gtt gtt ctg acc cag tct cca ctc tct ctg cct gtc aat att gga 48

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

1 5 10 15

gat caa gcc tct atc tct tgc aag tct act aag agt ctt ctg aat agt 96

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

gat gga ttc act tat ttg gac tgg tat ttg cag agg cca ggc cag tct 144

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

35 40 45

cca caa ttc cta ata tat ttg gtt tct aat cga ttt tct gga gtt cca 192

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt ggg tca gga aca gat ttc aca ctc aag atc 240

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gta tat tat tgc ttc cag agt 288

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser

85 90 95

aac tat ctt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aga 336

Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg

100 105 110

<210> 129

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 129

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

1 5 10 15

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

Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser
 85 90 95

Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
 100 105 110

<210> 130

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(357)

<223> SC16.47 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 130

gag gtc caa ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48

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

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc agt cgt ttc 96

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
 20 25 30

tat atg cac tgg gtg aag caa agt cct gaa aat agt ctt gag tgg att 144

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

gga gag att aat cct agc act ggg ggt aca agc tac aac cag aag ttc 192

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

aag ggc aag gcc aca tta act gta gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240

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

atg cag ctc aag agc ctg aca tct gaa gag tct gca gtc tat tac tgt 288

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

act agg ggt tac ggg agc aac tgt tac ttc gat gtc tgg ggc gca ggg 336

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

acc acg gtc acc gtc tcc aca 357

Thr Thr Val Thr Val Ser Thr

115

<210> 131

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 131

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 133
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 133

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
 35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Tyr
 65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 134
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(351)
 <223> SC16.49 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(351)

<400> 134
cag gtt caa ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg act 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
tta gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac acc ttc aca agc tac 96
Leu Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
gat ata aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag gga ctt gaa tgg att 144
Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
gga tgg att tat cct gga gat ggt aat act aag tac agt gag aaa ttc 192
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
atg cag ctc acc agc ctg act tct gag aac tct gca gtc tat ttc tgt 288
Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
gca aga gac tat gat tac cct ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
gtc act gtc tct gca 351
Val Thr Val Ser Ala
115
<210> 135
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 135
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr

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

 65 70 75 80
 Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ala
 115
 <210> 136
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(318)
 <223> SC16.50 VL
 <220><221
 > CDS
 <222> (1)..(318)
 <400> 136
 gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att agc aat tat 96
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt ggg tct ggt aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag caa 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt aat acg ctt cgg acg 288
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Arg Thr
 85 90 95
 ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 318
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 137

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 137

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

100 105

<210> 138

<211> 363

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(363)

<223> SC16.50 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(363)

<400> 138

gaa gtg cag ctg gtg gag tgt ggg gga tgc tta gtg aag cct gga ggg 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Cys Gly Gly Cys Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

tac ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
 Tyr Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

gcc atg tct tgg gtt cgc cag tct cca gag aag agg ctg gag tgg gtc 144
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45

gca gaa atc agt att ggt ggt agc tac acc tac tat cca gac act gtg 192
 Ala Glu Ile Ser Ile Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

acg ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

ctg gaa atg agc agt ctg agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt 288
 Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gca agg gag ggc tat gat tac gac gtg aga gct atg gac tac tgg ggt 336
 Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Val Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110
 caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 139
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 139
 Glu Val Gln Leu Val Glu Cys Gly Gly Cys Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Tyr Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Glu Ile Ser Ile Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60
 Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Val Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 140
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.52 VL
 <220><221> CDS

363

<222> (1)..(321)

<400

> 140

gac atc cag atg att cag tct cca teg tcc atg ttt gcc tct ctg gga 48

Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

gac aga gtc agt ctc tct tgt cgg gct agt cag ggc att aga ggg act 96

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

20 25 30

tta gac tgg tat caa cag aaa cca aat gga act att aaa ctc ctg atc 144

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

35 40 45

tac tcc aca tcc aat tta aat tct ggt gtc cca tca agg ttc agt ggc 192

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

50 55 60

agt ggg tct ggg tca gat tat tct ctc acc atc agc agc cta gag tct 240

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

65 70 75 80

gaa gat ttt gca gac tat tac tgt cta cag cgt aat gcg tat cct ctc 288

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu

85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 141

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 141

Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

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

35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu

85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 142

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(357)

<223> SC16.52 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 142

cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48

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

1 5 10 15

agc ctg tcc atc acg tgc gct gtc tct gga ttt tca tta acc agc ttt 96

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

20 25 30

gca ata cac tgg ttt cgc aag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144

Ala Ile His Trp Phe Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

gga gta ata tgg act ggt gga acc aca aat tat aat tcg gct ctc atg 192

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met

50 55 60
 tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 aga gac gat tac gac aat aat tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga 336
 Arg Asp Asp Tyr Asp Asn Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110
 acc tca gtc acc gtc tcc tea 357
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

- 115
- <210> 143
- <211> 119
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 143

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Phe Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

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

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

```

100          105          110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 144
<211> 321
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.55 VL
<220><221> CDS
<222> (1)..(321)
<400> 144
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga      48

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1          5          10          15
gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat      96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
          20          25          30
tta aac tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc      144
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

          35          40          45
tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc      192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60
agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat      240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65          70          75          80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt ccg tac      288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
          85          90          95
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa      321

```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 145

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 145

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 146

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.55 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 146

gag gtg cag ctt gtt gag tct ggt gga gga ttg gtg cag cct aaa ggg

48

tac tat gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc gct ggc 192

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

agt gga tat ggg acg gat ttc tct ttc acc atc agc act gtg cag gct 240

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

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat acc tct ccg tgg 288

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

85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aga 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg

100 105

<210> 149

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 149

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

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

Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg

100 105

<210> 150
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(354)
 <223> SC16.56 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(354)
 <400> 150

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gaa ctg aag aag cct gga gag 48
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15
 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tat 96
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30
 gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

gcc tgg ata aac acc tac act gga gag cca aca tat gct gat gac ttc 192
 Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60
 aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tct 240
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser

65 70 75 80
 ttg cag atc atc aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288

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

85 90 95
 gca agg atc ggc gat agt agt ccc tct gac tac tgg ggg cag ggc acc 336
 Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
 act ctc aca gtc tcc tca 354

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 151

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 151

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 152

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.57 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 152
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc atg tcc ata tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15
gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt att ttt 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Phe
20 25 30
gta gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cta ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
tac tcg gca tcc tac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
agt gga tet ggg acg gat ttc att ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
gaa gac ctg gca gtt tac tac tgt cag caa cat tat ggt act cca ttc 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95
acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg aaa ata aga 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
100 105

<210> 153

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 153

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Phe
20 25 30

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
 100 105

<210> 154
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(354)
 <223> SC16.57 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(354)
 <400> 154

gaa gtg aaa ctg gtg gag tct ggg gga gac tta gtg aag cct gga ggg 48
 Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 tcc cta aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc gct ttc agt agt tat 96

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 gac atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag aga ctg gag tgg gtc 144
 Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 gca acc att agc agt ggt ggt agt tac acc tat tat cca gac agt gtg 192
 Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gtc agg gac acc ctg tac 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asp Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 ctg caa atg agc agt ttg agg tct gag gac acg gcc ttg tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca aga cag gca att ggg acg tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc 336
 Ala Arg Gln Ala Ile Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 act ctc aca gtc tcc tca 354
 Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 155
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 155
 Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asp Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Ala Ile Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 156

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.58 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 156

gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc cta tct tca tct gtg gga 48
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly
 1 5 10 15

gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt gag aat att tac agt tat 96
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aaa tct cct cag ctc ctg gtc 144
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45

tat aat gca aaa act tta gca gaa ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc 192
 Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

agt gga tca ggc aca cag ttt tct ctg aag atc aac agc ctg cag cct 240

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

gaa gat ttt ggg act tat tac tgt caa cat cat tat gat tct ccg ctc 288
 Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
 85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aga 321
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg

100 105

<210> 157

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 157

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg

100 105

<210> 158

<211> 360

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(360)

<223> SC16.58 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 158

gat gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg 48

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

1 5 10 15

tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc ttt 96
 Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggg ctg gag tgg gtc 144
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

gca tac att agt agt ggc agt agt aac atc tac tat gca gac aca gtg 192
 Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val

50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

gca aga ggc tac tat ggt aac tac gat gct atg gac tac tgg ggt caa 336

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 159
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 159

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

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

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

35 40 45
 Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80
 Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 160

<211> 339

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(339)

<223

> SC16.61 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(339)

<400> 160

gat att gtg atg aca cag tct aca tcc tcc ctg gct atg tca gta gga 48

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

1 5 10 15

cag aag gtc act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta aat agt 96

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

20 25 30

agc aat caa aag aat tat ttg gcc tgg tac cag cag gaa cca gga cag 144

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

35 40 45

tct cct aaa ctt ctg gta tcc ttt gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192

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

50 55 60
 cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctt acc 240

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 atc agc ggt gtg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa 288

Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 cat tat agc att ccg ctc acg ttc ggt gct gga acc aag ctg gag ctg 336
 His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110
 aaa 339
 Lys

<210> 161

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 161

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Val Ser Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

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

His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

	100	105	110	
Lys				
<210>	162			
<211>	360			
<212>	DNA			
<213>	Mus musculus			
<220><221>	misc_feature			
<222>	(1)..(360)			
<223>	SC16.61 VH			
<220><221>	CDS			
<222>	(1)..(360)			
<400>	162			
gag gtc ctg ctc caa cgg tct gga cct gac ctg gtg aag cct ggg gct				48
Glu Val Leu Leu Gln Arg Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala				
1 5 10 15				
tca gtg acg ata ccc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act gac tac				96
Ser Val Thr Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr				
20 25 30				
aac atg gac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att				144
Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile				
35 40 45				
gga aat att aat act tac aat ggt ggt act atc tac aac cag aag ttc				192
Gly Asn Ile Asn Thr Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe				
50 55 60				
aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aag ccc tcc agc aca gcc tac				240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr				
65 70 75 80				
atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gac act gca gtc tat tac tgt				288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				
85 90 95				
gca aga cgt cta cgg tat ggg gga cac tac ttt gac tac tgg ggc caa				336

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

ggc acc gct ctc aca gtc tcc tca 360

Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

- <210> 163
- <211> 120
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 163

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

Ser Val Thr Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Asn Thr Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Leu Arg Tyr Gly Gly His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

- <210> 164
- <211> 321
- <212> DNA
- <213> Mus musculus
- <220><221> misc_feature
- <222> (1)..(321)

<223> SC16.62 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 164

gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48

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

1 5 10 15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc ttt 96

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Phe

20 25 30

tta agc tgg ttc cag cgg aaa cca ggg aaa tct ccg aag acc ctg atc 144

Leu Ser Trp Phe Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

tat cgt gca aac aga tta gta gat gga gtc cca tca agg ttc act ggc 192

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

50 55 60

agt gga tct ggg caa gaa ttt tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240

Ser Gly Ser Gly Gln Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

gaa gat ttg gga att tat tat tgt ctt cag tat gat gag ttt ccg tac 288

Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 165

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 165

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Phe

 20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

 35 40 45

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

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 166

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.62 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 166

gaa gtg atg ctg gta gag tct ggg gga gac tta gtg aag cct gga ggg 48

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96

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

 20 25 30

gcc atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag agg ctg gag tgg gtc 144

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

35	40	45	
gca tac att agc ggt ggt ggt gat cac atc tat tat cca gac agt gtg			192
Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Asp His Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val			
50	55	60	
agg ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag gac acc ctg tac			240
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
ctg caa atg agc agt ctg agg tct gag gac acg gcc ttg tat gac tgt			288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Asp Cys			
	85	90	95
gca aga gtg aga gac tgg tac ttc gat gtc tgg ggc gca ggg acc acg			336
Ala Arg Val Arg Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr			
100	105	110	
gtc acc gtc tcc tca			351
Val Thr Val Ser Ser			

115

<210> 167

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 167

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

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

Ala Arg Val Arg Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 168
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(318)
 <223> SC16.63 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(318)
 <400> 168

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gtc agt tac atg 96

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 tac tgg tac cag cag aag tca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat 144
 Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 gac aca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa 240
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agt agt aac ccg tac acg 288

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
 85 90 95

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aar 318

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 169
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 169

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 170
 <211> 342
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(342)
 <223> SC16.63 VH
 <220><221> CDS

<222> (1)..(342)

<400> 170

cag gtt cag ctg cag cag tct gga act gag ctg ctg agg cct ggg gcc 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct act ggc tac aca ttc agt agc tac 96

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

20 25 30

tgg atg gag tgg gta aag cag agg cct gga cat ggc ctt gag tgg att 144

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

35 40 45

gga gag att tta cct gga agt ggt act act cag tac aat gag aag ttc 192

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

50 55 60

aag ggc aag gcc acc ttc act gca gat aca tcc tcc aac aca gcc tac 240

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

atg cat ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcc gtc tat tac tgt 288

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

gca aga ggg act aac tct ctc tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc 336

Ala Arg Gly Thr Asn Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

tct gca 342

Ser Ala

<210> 171

<211> 114

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 171

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

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

<210> 172
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222>

(1)..(318)
 <223> SC16.65 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(318)
 <400> 172

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca ctc atg tct gca tct cca ggg 48
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 gag aag gtc acc atg acc tgc agt gtc acc tca agt gta agt tac atg 96
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Val Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

tac tgg tac cag cag aag cct aga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat 144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45
ctc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc gtg gag gct gaa 240

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
65 70 75 80
gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agg aat aac cca ttc acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Asn Asn Pro Phe Thr
85 90 95
ttc ggc tcg ggg aca aag gtg gaa ata aaa 318
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 173
<211> 106
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 173

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

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 174
 <211> 372
 <212>
 > DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(372)
 <223> SC16.65 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(372)
 <400> 174
 cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 tgg ctg gca ctc att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aat cca gcc 192
 Trp Leu Ala Leu Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60
 ctg aag agt cga ctg act atc tcc aag gat gcc tcc agc agc cag gtc 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ser Ser Ser Gln Val
 65 70 75 80
 ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac 288
 Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 tgt gct cga ata gct tcc tat gat tac gac gta gtc tat gct atg gac 336

Cys Ala Arg Ile Ala Ser Tyr Asp Tyr Asp Val Val Tyr Ala Met Asp
 100 105 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc agc gtc tcc tca 372

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ser Val Ser Ser
 115 120

<210> 175

<211> 124

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 175

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ser Ser Ser Gln Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Ala Ser Tyr Asp Tyr Asp Val Val Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ser Val Ser Ser

115 120

<210> 176

<211> 327

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(327)

<223> SC16.67 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(327)

<400> 176

cag gct gtt gtg act cag gaa tct gca ctc acc aca tca cct ggt gaa 48

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

1 5 10 15

aca gtc aca ctc act tgt cgc tca agt act ggg gct gtt aca act agt 96

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

20 25 30

aac tat gcc aac tgg atc caa gaa aaa cca gat cat tta ttc act ggt 144

Asn Tyr Ala Asn Trp Ile Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly

35 40 45

cta ata ggt ggt acc aac aac cga gct cca ggt gtt cct gcc aga ttc 192

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

50 55 60

tca ggc tcc ctg att gga gac aag gct gcc ctc acc atc aca ggg gca 240

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

65 70 75 80

cag act gag gat gag gca ata tat ttc tgt ggt cta tgg tac agc aac 288

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Gly Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

cat ttg gtg ttc ggt gga gga acc aaa ctg act gtc cta 327

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

100 105

<210> 177

<211> 109

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 177

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

1 5 10 15

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

Asn Tyr Ala Asn Trp Ile Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
 35 40 45

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

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 65 70 75 80

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

His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210>

178

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.67 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 178

gag gtg cag ctt gtt gag act ggt gga gga ttg gtg cag cct aaa ggg 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
 1 5 10 15

tca ttg aaa ctc tca tgt gca gtc tct gca ttc acc ttc act acc tac 96

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

20 25 30

gcc atg aac tgg gtc cgc cag gct cca gga aag ggt ttg gag tgg gtt 144

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

gct cgc ata aga aat aaa agt aat aat tat gca aca tat tat gcc gat 192

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

tca gtg aaa gac agg ttc acc atc tcc aga gat gat tca caa agc atg 240
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met
 65 70 75 80

ctc tat ctg caa atg aac aac ttg aaa att gag gac aca gcc atg tat 288
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Met Tyr
 85 90 95

tac tgt gtg ttc tac tat gat tac gtc tac tgg ggc caa ggg act ctg 336

Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

gtc act gtc tct gca 351
 Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 179
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 179

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Val Ser Ala Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

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

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

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 180
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.68 VL
 <220><221

> CDS
 <222> (1)..(321)
 <400> 180

gaa aca act gtc acc cag tct cca gca ttc ctg tcc gtg gct aca gga 48
 Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Ala Thr Gly
 1 5 10 15

gaa aaa gtc act atc aga tgc ata acc agc act gat att gat gat gat 96
 Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
 20 25 30

atg aac tgg tac cag cag aag cca ggg gaa cct cct aat gtc ctt att 144

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

tca gaa ggc aat act ctt cgt cct gga gtc cca tcc cga ttc tcc agc 192
 Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
 50 55 60

agt ggc tat ggc aca gat ttt gtt ttt aca att gaa aac acg ctc tca 240
 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser

65 70 75 80

gaa gat gtt gca gat tac tac tgt ttg caa agt gat aac atg cct ctc 288
 Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Met Pro Leu
 85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa

321

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100

105

<210> 181

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 181

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp

20

25

30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Val Leu Ile

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100

105

<210> 182

<211> 363

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(363)

<223> SC16.68 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(363)

<400> 182

cag gtg caa ctg cag cag cct ggg gct gag ctg gtg aag cct ggg gcc 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct ggc tac aca ttt acc aat tac 96
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 aat atg cac tgg gta aag cag aca cct gga cag ggc ctg gaa tgg att 144
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 ggg gct att ttt cca gga aat ggt ggt act tcc tac aat cag aag ttc 192
 Gly Ala Ile Phe Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 aaa ggc aag gcc aca ttg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 atg cag ctc acc agt ttg aca tct ggg gac tct gca gtc tat tac tgt 288
 Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca aga tgg ggc tac ggt agt ggc ctt tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 Ala Arg Trp Gly Tyr Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 363
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 183
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 183
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Gly Tyr Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 184

<211> 318

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(318)

<223> SC16.72 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(318)

<400

> 184

gaa aat gta ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48

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

gag aag gtc acc atg agc tgc agg gcc agc tca agt gta aat tac atg 96

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
 20 25 30

tcc tgg tac cag cag aag tca gat gcc tcc ccc aaa cta tgg att tat 144

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Asp Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

35 40 45
 tac aca tcc aac ctg gct cct gga gtc cca gct cgc ttc agt ggc agt 192
 Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 ggg tct ggg aac tct tat tct ctc aca atc agc agc atg gag ggt gaa 240
 Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu
 65 70 75 80
 gat gct gcc act tat tac tgc cag cag ttt act agt tcc ccg tac acg 288
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Tyr Thr
 85 90 95
 ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 318
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 185

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 185

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

<210> 186
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(351)

<223> SC16.72 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(351)

<400> 186

gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat 96

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

20 25 30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144

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

35 40 45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aag tac aat gag aag ttc 192

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240

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

65 70 75 80

atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288

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

85 90 95

gca aga ttg agg tcg agg gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336

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

100 105 110

gtc acc gtc tcc tca

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 187

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 188

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.73 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 188

gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc tta tct gcc tct ctg gga 48

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

1 5 10 15

gag aga gtc agt ctc act tgt cgg gca agt cag gac att ggt tat agc 96

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

20 25 30

tta aac tgg ctt cag cag gaa cca gat gga act att aaa cgc ctg atc 144

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

tac gcc aca tcc agt tta gat tct ggt gtc ccc aaa agg ttc agt ggc 192

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

50 55 60

agt agg tet ggg tca gat tat tct ctc acc atc agc agc ctt gag tct 240

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser

65 70 75 80

gaa gat ttt gta gac tat tac tgt cta caa tat gct agt tct ccg tgg 288

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

85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 189

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 189

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 190

<211> 369

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(369)

<223> SC16.73 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(369)

<400> 190

cag gtg cag ctg cag cag tct gga gct gag ctg atg aag cct ggg gcc 48

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

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct aat ggc tac aca ttc agt agc tac 96

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

tgg ata gag tgg tta agg cag agg cct gga cat ggc ctt gag tgg att 144

Trp Ile Glu Trp Leu Arg Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

gga gag att tta cct gga agt gat aat agt aat tat aat gag aag ttc 192

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Asn Ser Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttc act gca gat aca tcc tcc aac aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gaa tct gcc gtc tat tac tgt 288
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 aca agg gga tta cga cga gac ggc tca tat tac tat gtt atg gaa cat 336
 Thr Arg Gly Leu Arg Arg Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Val Met Glu His

100 105 110

tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 369
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 191
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 191

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 192

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.78 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 192

gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48

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

1 5 10 15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat 96

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

20 25 30

tta agc tgg ttc cag cag aag cca ggg aga tct cct aag acc ctg atc 144

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gac tat 240

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

65 70 75 80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gaa ttt cca ttc 288

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe

85 90 95

acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gar ath aar 321

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105
 <210> 193
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 193
 Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly

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

65 70 75 80
 Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105
 <210> 194
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(357)
 <223> SC16.78 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(357)
 <400> 194
 gaa gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
 tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc ggt cgc tat 96
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Arg Tyr
 20 25 30
 gtc atg tct tgg gtt cgc cag act cca gaa aag aaa ctg gag tgg gtc 144
 Val Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Lys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 gca tcc att act agt ggt ggt act acc tac tat cca gac agt gtg aag 192
 Ala Ser Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 ggc cga ttc acc atc tcc aga gat aat gcc agg aac atc ctg tac cta 240
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 85 90 95
 aga gtc tac tat cat tac gac gac atc ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
 Arg Val Tyr Tyr His Tyr Asp Asp Ile Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 act ctg gtc act gtc tct gca 357

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 195

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 195

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Lys Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Tyr Tyr His Tyr Asp Asp Ile Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 196

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(336)

<223> SC16.79 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 196

gac att gtg atg tca cag tct cca tcc tcc ctg gct gtg tca gca gga 48

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

1 5 10 15

gag aag gtc act atg agc tgc aaa tcc agt cag agt ctg ctc aac agt 96

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

20 25 30

aga acc cga aag aac tac ttg gct tgg tac cag cag aaa cca ggg cag 144

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

35 40 45

tct cct aaa ctg ctg atc tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192

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

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc 240

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

atc agc agt gtg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgc aag caa 288

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

85 90 95

tct tat aat ctt tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg aaa ata aaa 336

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

100 105 110

<210> 197

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 198
 <211> 348
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(348)
 <223> SC16.79 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(348)
 <400> 198
 gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtg aag ata tcc tgc aag act tct gga tac aca ttc act gaa tac 96
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
 20 25 30
 acc atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
 Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 gga ggt att aat cct aac aat ggt ggt act agc tac aac cag aag ttc 192
 Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aag tcc tcc agc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gat tct gca gtc tat tac tgt 288
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca agg ggt ccc gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336
 Ala Arg Gly Pro Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

act gtc tct gca

348

Thr Val Ser Ala

115

<210> 199

<211> 116

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Pro Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115

<210> 200

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.80 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 200

gaa aca act gtg acc cag tct cca gca tcc ctg tcc atg gct ata gga 48
 Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Met Ala Ile Gly
 1 5 10 15

gaa aaa gtc acc atc aga tgc ata acc agc act gat att gat gat gat 96
 Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
 20 25 30

atg atc tgg tac cag cag aag cca ggg gaa cct cct aag ctc ctt att 144
 Met Ile Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

tca gaa ggc aat act ctt cgt cct gga gtc cca tcc cga ttc tcc agc 192

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
 50 55 60

agt ggc tat ggt aca gat ttt gtt ttt aca att gaa aac atg ctc tca 240
 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser
 65 70 75 80

gaa gat gtt gcc gat tac tac tgt ttg aaa agg gat gac ttg cct tac 288
 Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Lys Arg Asp Asp Leu Pro Tyr
 85 90 95

acg ttc ggc ggg ggg aca cag gtg gaa att aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 201

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 201

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

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp

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

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

<210> 202

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.80 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 202

gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct gga ggt 48

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

1 5 10 15
 tca aag aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac 96

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

20 25 30
 agt atg aac tgg gtg aag cag agc cat gga aag aac ctt gag tgg att 144

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 gga ctt att aat cct tac agt ggt ggt act atc tac aac cag aaa ttc 192

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

50 55 60
aag ggc aag gcc aca tta act gta gac aag tca tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
atg gag ctc ctc agt ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt 288
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
gca aga agg agt gat tac ccg tta gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
Ala Arg Arg Ser Asp Tyr Pro Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
gtc act gtc tct gca 351
Val Thr Val Ser Ala

115
<210> 203
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 203
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Lys Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Ser Asp Tyr Pro Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 204

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(324)

<223> SC16.81 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 204

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48

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

1 5 10 15

gaa cgg gtc acc ctg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96

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

20 25 30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca act cgc ttc agt 192

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

50 55 60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aga atc agc agc atg gag 240

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

65 70 75 80

gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat aat cgt tcc ccg 288

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asn Arg Ser Pro

85 90 95

ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa

324

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 205

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 205

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asn Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 206

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.81 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 206

cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct gtc ctg gtg gcg ccc tca cag

48

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg ttt tca tta acc agc tat 96

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 ggt gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 gga gta att tgg gct ggt gga agt aca aat tat aat tca gct ctc atg 192
 Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met

 50 55 60
 tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240

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

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

aaa cag ggc aac ttc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
 Lys Gln Gly Asn Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

 100 105 110
 gtc acc gtc tcc tca 351

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 207

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 207

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
 50 55 60

 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys Gln Gly Asn Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 208
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221
 > misc_feature
 <222> (1)..(318)
 <223> SC16.84 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(318)
 <400> 208

 gac atc cag atg aca cag tct cca tcc tca ctg tct gca tct ctg gga 48
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 ggc aaa gtc acc atc act tgc aag gca agc caa gac att aag aag tat 96
 Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Lys Lys Tyr
 20 25 30

 ata gct tgg tac caa cac aag cct gga aaa ggt cct agg cta ctc ata 144
 Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

cat tac aca tct aca tta gag cca ggc atc cca tca agg ttc agt gga 192
 His Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt ggg tct ggg aga gat tat tcc ttc agc atc agc aac ctg gag cct 240

 Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 gaa gat att gca act tat tat tgt cta caa tat gat att ctg tgg acg 288
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ile Leu Trp Thr
 85 90 95
 ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 318
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105
 <210> 209
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 209
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Lys Lys Tyr
 20 25 30
 Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

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

<210> 210

```

<211> 363
<212>
> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.84 VH
<220><221> CDS
<222> (1)..(363)
<400> 210
gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct gga gct      48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15
tca atg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac      96
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
           20           25           30
acc atg aac tgg gtg aag cag agc cat gga aag aac ctt gag tgg att      144
Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
gga ctt att aat cct tac aat ggt ggt act acc tac aac cag aag ttc      192
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
           50           55           60
aag ggc aag gcc aca tta act gta gac aag tca tcc agc aca gcc tac      240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
atg gag ctc ctc agt ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt      288
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
gca tta ggt tac tat ggt aac tac agg agg tac ttc gat gtc tgg ggc      336
Ala Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Arg Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly
           100          105          110
gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca      363

```

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 211

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 211

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Arg Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 212

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(324)

<223> SC16.88 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 212
gaa aat gtg ctc acc cag tct cca gca ata atg gct gcc tct ctg ggg 48
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
cag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96
Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag tca ggc gct tcc ccc aaa ccc ttg 144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu
35 40 45
att cat agg aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt 192
Ile His Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc gtg gag 240

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80
gct gaa gat gat gca act tat tac tgc cgg cag tgg agt ggt tac ccg 288
Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95
tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 324
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 213
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 213
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu

35 40 45
Ile His Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 214

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(357)

<223> SC16.88 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 214

cag gtt cag ctg cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg gct 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag ttg tcc tgc aag gct tct ggc tac acc tgt act agc tac 96

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

20 25 30

tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att 144

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

35 40 45

ggg gct att tat cct gga gat ggt gat act agg tac act cag aag ttc 192

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttg act gca gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 atg caa ctc agc agc ttg gca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca agg ggg agg cgg acg gag gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336

Ala Arg Gly Arg Arg Thr Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 act ctg gtc act gtc tct gca 357
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115
 <210> 215
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 215

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

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

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

115

<210> 216

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(324)

<223> SC16.101 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 216

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48

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

1 5 10 15

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt 192

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

50 55 60

ggc agt gag tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc aac atg gag 240

Gly Ser Glu Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu

65 70 75 80

gct gag gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc cca 288

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 324

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105
 <210> 217
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 217
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45

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

<210> 218
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(360)
 <223> SC16.101 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(360)
 <400> 218

cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct gga ttt tca ctg agc act tct 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

ggt atg ggc gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc 192
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

ctt aag agc cga ctg act atc tcc aag gat gcc tcc agc agc cag gta 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ser Ser Ser Gln Val

65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gaa act gcc aca tac tac 288
 Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Glu Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

tgt gcc cac atc ctc gac cgg gct tac tac ttt gac tac tgg ggc caa 336

Cys Ala His Ile Leu Asp Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

ggc acc act ctc aca gtc acc tca 360
 Gly Thr Thr Leu Thr Val Thr Ser

115 120

<210> 219
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 219

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

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

35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ser Ser Ser Gln Val

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

85 90 95
 Cys Ala His Ile Leu Asp Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
 Gly Thr Thr Leu Thr Val Thr Ser

115 120

<210> 220

<211> 333

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(333)

<223

> SC16.103 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(333)

<400> 220

gac att gtg ctg aca cag tct cct gct tcc tta gct gta tct ctg ggg 48

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

1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tca tgc agg gcc agc aaa agt gtc agt aca tct 96

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

20 25 30

ggc tat agt tat atg cac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

aaa ctc ctc atc tat ctt gca tcc aac cta gaa tct ggg gtc cct gcc 192

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

50 55 60
 agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag cac agt agg 288

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 gag ctt cct ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 333
 Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110
 <210> 221
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 221

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

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

<210> 222
 <211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(357)

<223> SC16.103 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 222

caa gtt act cta aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg aag ccc tca cag 48

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

1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

ggg atg ggt ata ggc tgg att cgt cag cct tca ggg aag ggt ctg gag 144

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

35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gat aag tac tat aac cca tcc 192

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

ctg aag agc cag ctc aca atc tcc aag gat tcc tcc aga aac cag gtt 240

Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Arg Asn Gln Val

65 70 75 80

ttc ctc aag atc acc agt gtg gac act gca gat act gcc act tac tac 288

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

85 90 95

tgt gct cga aga ggg act gcg tac tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc 336

Cys Ala Arg Arg Gly Thr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

acc act ctc aca gtc tcc tca 357

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 223

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 223

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

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

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

115

<210> 224

<211> 318

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(318)

<223> SC16.104 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(318)

<400> 224

caa att gtt ctc tcc cag tct cca gca atc ctg tct gca tct cca ggg

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 gag aag gtc aca atg act tgc agg gcc agt tca agt gta agt tac att 96
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
 20 25 30

 cac tgg tac egg cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat 144
 His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45
 gcc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc aga gtg gag gct gaa 240

 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agc agt aat cca ccc acg 288
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
 85 90 95
 ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 318
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

- <210> 225
- <211> 106
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 225

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

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

<210> 226

<211> 345

<212>

> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(345)

<223> SC16.104 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(345)

<400> 226

cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct gac ctt gtg cag ccc tca cag 48

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

1 5 10 15

acc ctg tct ctc acc tgc act gtc tct ggg ttc tca tta acc ttc tat 96

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

20 25 30

ggt gtt cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag gga ctg gag tgg gtg 144

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

gga aca atg ggc tgg gat gac aaa aaa tat tat aat tca gct cta aaa 192

Gly Thr Met Gly Trp Asp Asp Lys Lys Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

tct cga ctg agc atc agc agg gat acc tcc aag aac cag gtt ttc tta 240

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.105 VL

<220><221> CDS

<222>

(1)..(321)

<400> 228

gac att gtg atg acc cag tcg cac aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg ggt act gct 96

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

20 25 30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 144

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

35 40 45

tac tgg gca tcc atc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192

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

50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct 240

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

65 70 75 80

gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat agc agc tat ccg ctc 288

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

85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 229

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 229

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

 100 105

<210> 230

<211> 363

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(363)

<223> SC16.105 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(363)

<400> 230

cag gtc caa ctg cag cag cct ggg gct gag ctt gtg aag cct ggg gct 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag ctg tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc acc agc tac 96

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

20	25	30	
tgg atg cac tgg gtg aag cag agg cct gga caa ggc ctt gag tgg att			144
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
gga gtg att aat cct agc aac ggt cgt act aac tac aat gag aag ttc			192
Gly Val Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe			
50	55	60	
aag agc aag gcc aca ctg act gta gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac			240
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt			288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
gca aga aga agg gaa ctg gga acc ctc tat gct atg gac tac tgg ggt			336
Ala Arg Arg Arg Glu Leu Gly Thr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly			
100	105	110	
caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca			363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 231			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> Mus musculus			
<400> 231			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
20	25	30	
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Val Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe			

50 55 60
 Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Arg Glu Leu Gly Thr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 232
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.106 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(321)

 <400
 > 232
 gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
 Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat 96
 Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
 20 25 30
 tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144

 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
 35 40 45
 tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
 Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
 65 70 75 80
 gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt cca ttc 288
 Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
 85 90 95
 acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 321
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

- <210> 233
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 233

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

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

- <210> 234
- <211> 345
- <212> DNA
- <213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(345)

<223> SC16.106 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(345)

<400> 234

cag gtg caa ctg aag cag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48

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

1 5 10 15

agc ctg ttc atc aca tgc acc gtc tca ggg ttc tca tta acc agc tat 96

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

20 25 30

gaa ata aac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144

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

35 40 45

gga gtg ata tgg act ggt gga agc aca aat tat aat tca gct ctc ata 192

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile

50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc cta gtt ttc tta 240

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu

65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc ata tat tac tgt gta 288

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val

85 90 95

aga ggt gtt tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc 336

Arg Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr

100 105 110

gtc tcc tca 345

Val Ser Ser

115

<210> 235

<211> 115

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 235

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val

85 90 95

Arg Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 236

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.107 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 236

gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gta gga

48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15
 gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg aat act gct 96
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 gta ggc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cta ctg att 144
 Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 tac tcg gca tcc tac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

 gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt agt ccg tac 288
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr
 85 90 95
 acg ttc gga ggg ggg acc aag gtg gaa ata aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 237
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 237
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

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

<210> 238
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(357)
 <223> SC16.107 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(357)

<400> 238
 gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act aac tat 96
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aaa tac aat gag aag ttc 192
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc acc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80
atg gcg ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
Met Ala Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
gca gta gcc tac tat agt aac tgg ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115
<210> 239
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 239
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115
<210> 240

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.108 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 240

gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc cta tct gca tct gtg gga 48

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

1 5 10 15
gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt gag aat att tac agt tat 96

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30
tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aaa tct cct cag ctc ctg gtc 144

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

35 40 45
tat aat gca aaa acc tta gca gaa ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc 192

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

50 55 60
agt aga tca ggc tca cag ttt tct ctg aag atc aac agc ctg cag cct 240

Ser Arg Ser Gly Ser Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
gaa gat ttt ggg agt tat tac tgt caa cat cat tat ggt act ccg tac 288

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr

85 90 95
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 241

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 241

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

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

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

<210> 242

<211> 360

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(360)

<223> SC16.108 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 242

cag gtt cag ctg gag gag tca ggg gct gag ctg gca aga cct ggg gct 48

Gln Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtg aag ttg tcc tgc aag gct tct ggc tat agc tac tgg atg cag 96
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Tyr Trp Met Gln

20 25 30
 tgg ata aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att ggg gct att 144
 Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile

35 40 45
 tat cct gga aat ggt gat act agg tac act cag aag ttc aag ggc aag 192
 Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys

50 55 60
 gcc aca ttg act gca gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac atg caa ctc 240
 Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
 65 70 75 80

agc agc ttg gca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt gca aga tct 288
 Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser

85 90 95
 ccg gcc tac tat agg tac ggc gag ggc tac ttt gac tac tgg ggc caa 336
 Pro Ala Tyr Tyr Arg Tyr Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
 ggc acc act ctc aca gtc tcc tea 360

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 243

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 243

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Tyr Trp Met Gln

20 25 30

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

35 40 45
 Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys

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

 100 105 110
 Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 244

<211> 318

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(318)

<223> SC16.109 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(318)

<400> 244

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48

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

1 5 10 15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96

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

 20 25 30

tac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aga ctc ctg att tat 144

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

 35 40 45

gac aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gtt cgc ttc agt ggc agt 192

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

 50 55 60

ggg tct ggg acc tct ttc tct ctc aca atc agc cga atg gag gct gaa 240

Gly Ser Gly Thr Ser Phe Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 gat act gcc act tat tac tgc cag gag tgg agt ggt aat ccg ctc acg 288
 Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr

 85 90 95
 ttc ggt gat ggg acc aag ctg gag ctg aaa 318
 Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

<210> 245

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 245

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Phe Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 246

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> SC16.109 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 246

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45
ggc tgg ata aac acc tac act gga gag cca gca tat gct gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60
aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc gct gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ala Ala Tyr

65 70 75 80
ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct act ttt ttc tgt 288

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

gca aat atg agg ccc acg agg ggg ttt gct tac tgg ggg caa ggg act 336
Ala Asn Met Arg Pro Thr Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
ctg ggc act gtc tct gca 354
Leu Gly Thr Val Ser Ala

115

<210> 247

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 247

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Leu Gly Thr Val Ser Ala

 115

<210> 248

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.110 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 248

aat att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga

48

Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat 96

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

gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata 144

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

tac tat gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192

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

50 55 60

agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct 240

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

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct cct ccg 288

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

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 249

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 249

Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 250
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(354)
 <223> SC16.110 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(354)
 <400> 250

gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct ggg cta gtg agg act ggg gct 48
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Thr Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggt tac 96

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 tac atg cac tgg gtc aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
 Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga tat att agt tgt tac aat ggt gct act acc tac aac cag aac ttc 192
 Gly Tyr Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe

 50 55 60
 aag ggc aag gcc aca ttt att gta gac aca tcc tcc agc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Phe Ile Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 atg cag ttc aac agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288

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

gca aga tcc gac ggg ggg cat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc 336

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

tca gtc acc gtc tcc tca 354

Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 251
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 251

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60

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

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

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 252
 <211> 321
 <212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.111 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 252

gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc ctg gct gca tct gtg gga 48

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

1 5 10 15

gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt gag aac att tac tac agt 96

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Ser

20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aag caa ggg aaa tct cct cag ctc ctg atc 144

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

35 40 45

tat aat gca aac agc ttg gaa gat ggt gtc cca tcg agg ttc agt ggc 192

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

50 55 60

agt gga tct ggg aca cag tat tct atg aag atc aac agc atg cag cct 240

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

65 70 75 80

gaa gat acc gca act tat ttc tgt aag cag act tat gac gtt ccg ctc 288

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

85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 253

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 253

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Ser

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

 100 105

<210> 254

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.111 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 254

gag gtt cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gag aag cct ggc gct 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac 96

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

 20 25 30

aac atg aac tgg gtg aag cag agc aat gga aag agc ctt gag tgg att 144
 Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga aat att gat cct tat tat ggt ggt tct agc tac aaa cag aag ttc 192
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Ser Tyr Lys Gln Lys Phe
 50 55 60

 gag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
 Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 atg cag ctc aag agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt 288
 Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca aga ggt ggt agt aac ttc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act 336

 Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 ctc aca gtc tcc tca 351
 Leu Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 255
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 255
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala

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

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tat tat tgc tgg caa ggt 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
 85 90 95
 aca cat ttt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 336
 Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

<210> 257
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 257

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

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

<210> 258
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

```

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.113 VH
<220><221> CDS
<222> (1)..(351)
<400> 258
gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg      48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1           5           10          15
tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat      96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
           20           25           30

acc atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag agg ctg gag tgg gtc      144
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
           35           40           45
gca acc att agt agt ggt ggt agt tac ccc tac tat cca gac agt gtg      192
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
           50           55           60
aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac      240

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
           85           90           95
aca aga gat gtc tat gat ggt tac tcc tac tgg ggc caa ggc acc act      336
Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

           100           105           110
etc aca gtc tcc tca      351
Leu Thr Val Ser Ser
           115
<210> 259
<211> 117

```

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 259

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 260

<211> 318

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(318)

<223> SC16.114 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(318)

<400> 260

caa att gtt ctc tcc cag tct cca gca atc ctg tct gca tct cca ggg 48

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

gag aag gtc aca atg act tgc agg gcc agc tca agt gta agt tac atg 96
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat 144
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

gcc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc aga gtg gag gct gaa 240
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agt agt aac cca tac acg 288
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
 85 90 95

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 318
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 261
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 261
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 262
<211> 369
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(369)
<223> SC16.114 VH
<220><221> CDS
<222> (1)..(369)

<400> 262

gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gca gaa ctt gtg aag cca ggg gcc 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtc aaa ttg tcc tgc aca gct tct ggc ttc aac att aaa gac acc 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

tat ata cac tgg gtg aaa cag agg cct gaa cag ggc ctg gag tgg att 144

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

gga agg att gat cct gcg aat ggt aat act aaa tat gac ccg aag ttc 192
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60

cag ggc aag gcc act ata aca cca gac aca tcc tcc aac aca gcc tac 240
Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Pro Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

ctg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gcc gtc tat tac tgt 288

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gct aga agc tgg cga aac tac ggt agt agt ttc tgg tac ttc gat gtc 336
 Ala Arg Ser Trp Arg Asn Tyr Gly Ser Ser Phe Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 tgg ggc gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca 369
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 263
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 263
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Pro Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Trp Arg Asn Tyr Gly Ser Ser Phe Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 264
 <211> 336
 <212> DNA

<213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(336)
 <223> SC16.115 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(336)
 <400> 264

gat gtt gtg atg acc cag act cca ctc act ttg tgc gtt acc att gga 48
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly

1 5 10 15
 caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tta gat agt 96
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30
 gat gga acg aca tat ttg aat tgg ttg tta cag agg cca ggc cag tct 144
 Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45
 cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct 192
 Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60
 gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc 240
 Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tat tat tgc tgg caa ggt 288

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95
 aca cat ttt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 336
 Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110
 <210> 265
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 265

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

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

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

<210> 266

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.115 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 266

gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
 Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

acc atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag agg ctg gag tgg gtc 144

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

gca acc att agt agt ggt ggt agt tac ccc tac tat cca gac agt gtg 192

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240

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

65 70 75 80

ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288

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

aca aga gat gtc tat gat ggt tac tcc tac tgg ggc caa ggc acc act 336

Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 267

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 267

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 268

<211> 333

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(333)

<223> SC16.116 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(333)

<400> 268

gac att gtg atg aca cag tct cca tcc tcc ctg act gtg aca gca gga 48
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15

gag aag gtc act atg agc tgc acg tcc agt cag agt ctg tta acc agt 96
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Leu Thr Ser
 20 25 30

gga aat caa aag aac tac ttg acc tgg tac cag cag aaa cca ggg cag 144
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

cct cct aaa ctg ttg atc tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct gga aca gat ttc act ctc acc 240
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
 atc agc agt ttg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag aat 288
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

 85 90 95
 gat tat agt ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 333
 Asp Tyr Ser Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

 100 105 110
 <210> 269
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 269
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Leu Thr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Asp Tyr Ser Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

<210> 270
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(354)

<223> SC16.116 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 270

cag gtg cag ctg aag cag tca gga cct ggc cga gtg cag ccc tca cag 48

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Arg Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

agc ctg tcc atc acc tgc aca gtc tct ggt ttt tca tta act agc aat 96

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Asn

20 25 30

ggt gta cac tgg gtt cgc cag tct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144

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

35 40 45

gga gtg cta tgg agt ggt gga agc aca gac tat aat gca gct ttc ata 192

Gly Val Leu Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc aag gac aat tac aag agc caa gtt ttc ttt 240

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Tyr Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa gct aat gac aca gcc ata tat tac tgt gcc 288

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

85 90 95

aga aat aat aat agg tac gga gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc 336

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

100 105 110

tca gtc acc gtc tcc tca 354

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 271

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 271

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Arg Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Leu Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Tyr Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 272

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.117 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 272

gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga 48

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

gac aca att acc atc act tgc cat gtc agt cag aac att aat gtt tgg 96

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
 20 25 30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc 144

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

caa aag gct tcc aac ttg cac aca ggc gtc ccc tca agg ttt agt ggc 192

Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct 240

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

gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc 288

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
 85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 321

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 273

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 273

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
 20 25 30

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

Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe

 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 274

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.117 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 274

cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48

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

1 5 10 15

agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg ttt tca tta acc aac tat 96

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

 20 25 30

ggg gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

 35 40 45

gga gta ata tgg gct ggt gga atc aca aat tat aat tcg gct etc atg 192

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met

 50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc gaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Glu Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 aga aat tta ggt ccc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
 Arg Asn Leu Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110
 gtc acc gtc tcc tca 351
 Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 275
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 275

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 276
 <211> 333
 <212> DNA

<213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(333)
 <223> SC16.118 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(333)
 <400> 276

gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat tat gat 96

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 ggt gat agt tat ttg acc tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144
 Gly Asp Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 aaa ctc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc 192
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60
 agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 cct gtg gag gag gag gac gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat 288
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 333
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 277
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 277

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

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

Gly Asp Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 278

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.118 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 278

gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gac ctg gtg aag cct ggg gct 48

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

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac 96

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

tac atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga cgt gtt aat cct aac aat ggt ggt act agc tac aac cag aag ttc 192

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 aag ggc aag gcc ata tta act gca gac aag tca tcc agc aca gcc tac 240

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 gca aga ggg agt tat gat tac gcc gag ggc tgg ggc caa ggg act ctg 336

Ala Arg Gly Ser Tyr Asp Tyr Ala Glu Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 gtc act gtc tct gca 351

Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 279

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 279

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

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

<210
> 280
<211> 339
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> SC16.120 VL
<220><221> CDS
<222> (1)..(339)
<400> 280

gac att gtg atg tca cag tct cca tcc tcc cta gct gtg tca gtt gga 48
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

gag aag gtt act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta tat agt 96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

agc act caa aag aac tac ttg gcc tgg tac cag cag aaa cca ggg cag 144
Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

tct cct aaa ctg ctg att tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc 240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

atc agc agt gtg aag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa 288

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

tat tat agc tat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata 336

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

aaa 339

Lys

<210> 281

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 281

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 282

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.120 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 282

gag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag gta tcc tgc aag gct tct ggt tat gca ttc act agc tac 96

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

20 25 30

aac atg tac tgg gtg atg cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144

Asn Met Tyr Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

gga tat gtt gat cct tac aat ggt ggt act agc tac aac cag aag ttc 192

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

50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttg act gtt gac aag tcc tcc agc aca gcc tac 240

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

65 70 75 80

atg cat ctc aac agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt 288

Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

gca aga gaa aac tat agg tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act 336

Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351

Leu Thr Val Ser Ser

115
 <210> 283
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 283
 Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

 Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Leu Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 284
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(318)
 <223> SC16.121 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(318)
 <400> 284
 caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg

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

gag aag gtc acc ata acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

cac tgg ttc cag cag aag cca ggc act tct ccc aaa ctc tgg att tat 144

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
 35 40 45

agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192

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

gga tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc cga atg gag gct gaa 240

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80

gat gct gcc act tat tac tgc cag caa agg agt agt tac cca ccc acg 288

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

85 90 95
 ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aar 318

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 285

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 285

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
 35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80

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

<210> 286

<211> 372

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(372)

<223> SC16.121 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(372)

<400> 286

gag gtg cag ctt gtt gag tct ggt gga gga ttg gtg cag cct aaa ggg 48

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

1 5 10 15
 tca ttg aaa ctc tca tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc aat acc tac 96

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

gcc atg aac tgg gtc cgc cag gct cca gga aag ggt ttg gaa tgg gtt 144
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

gct cgc ata aga att aaa agt aat aat tat gca aca tat tat gcc gat 192
 Ala Arg Ile Arg Ile Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60
 tca gta aaa gac agg ttc acc atc tcc aga gat gat tca caa aac atg 240

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Asn Met

65 70 75 80
 ctc tat ctg caa atg aac aac ttg aaa act gag gac aca gcc gtg tat 288

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 tac tgt gtg aga caa ggc tat agt tac gac tgg gga ccc tgg ttt gct 336

Tyr Cys Val Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Asp Trp Gly Pro Trp Phe Ala
 100 105 110
 tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc tct gca 372

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

 115 120

<210> 287

<211> 124

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 287

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

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Asn Met

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

 85 90 95

Tyr Cys Val Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Asp Trp Gly Pro Trp Phe Ala

 100 105 110

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

 115 120

<210> 288

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.122 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 288

gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa gta ctg att 144

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

35 40 45

tac tgc gca tcc tac cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192

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

50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc aat gtg cag tct 240

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

65 70 75 80

gaa gac ttg gca gag ttt ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctg 288

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

85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 289

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 289

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 290

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> SC16.122 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 290

gaa gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48

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

1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt gac tat 96

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 tac atg ttt tgg gtt cgc cag act ccg gaa aag agg ctg gag tgg gtc 144
 Tyr Met Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 gca acc att agt gat ggt ggt agt tac acc tac ttt cca gac agt gtg 192
 Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 aag ggg cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc cag aac aac ctg tac 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Asn Leu Tyr
 65 70 75 80
 ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca aga gcc ggg acc ctc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc 336
 Ala Arg Ala Gly Thr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 tca gtc acc gtc tcc tca 354
 Ser Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 291
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 291
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Ser Val

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag 240

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

65 70 75 80

act gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc ccc 288

Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 324

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 293

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 293

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 294

<211> 366

<212> DNA

<213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(366)
 <223> SC16.123 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(366)
 <400> 294

cag gtt gct ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
 Gln Val Ala Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

ggg atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc 192
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60

ctg aag agc cga ctg act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
 65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac 288
 Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

tgt gct cga atg gag gac tac ggt agt agc tcc tac ttt gac ttc tgg 336
 Cys Ala Arg Met Glu Asp Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Phe Asp Phe Trp
 100 105 110

ggc cac ggc acc act ctc aca gtc tcc tca 366
 Gly His Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 295

<211> 122
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 295
 Gln Val Ala Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln

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

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

<210> 296
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)

<223> SC16.124 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(321)
 <400> 296

gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15
 gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
 Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30

 tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 tct gct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192
 Ser Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240

 Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80
 gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tgg 288
 Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
 85 90 95
 acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105
 <210> 297
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 297
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Ser Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gca aga ggg gct ctc tac tat ggt aac tac ctc ggg tac ttc gat gtc 336

Ala Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Asn Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

tgg ggc gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca 369

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 299
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 299

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Asn Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 300
 <211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.125 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 300

gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga 48

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

gac aca att acc atc act tgc cat gcc agt cag aac att aat gtt tgg 96

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp

20 25 30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc 144

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

35 40 45

tat aag gct tcc atc tta cac aca ggc gtc cca tca agg ttt agt ggc 192

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

50 55 60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct 240

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

65 70 75 80

gaa gac att gcc act tac tcc tgt caa cag ggt caa agt tat ccg tac 288

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 301

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 301

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Tyr

 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 302

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> SC16.125 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 302

gat gtg cag ctt cag gag tca gga cct gac ctg gtg aaa cct tct cag 48

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

1 5 10 15

tca ctt tea ctc acc tgc act gtc act ggc tac tcc atc acc agt ggt 96

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

20 25 30
 tat agc tgg cac tgg atc cgg cag ttt cca gga aac aaa ctg gaa tgg 144
 Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
 35 40 45
 atg ggc tac ata cac tac agt ggt agc act aac tac aac cca tct ctc 192
 Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

 aaa agt cga atc tct atc act cga gac aca tcc aag aac cag ttc ttc 240
 Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
 65 70 75 80
 ctg cag ttc aaa tct gtg act act gaa gac tca gcc aca tat tac tgt 288
 Leu Gln Phe Lys Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gcc cta gag ggg aat tac gac ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act 336

 Ala Leu Glu Gly Asn Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 ctg gtc act gtc tct tcn 354
 Leu Val Thr Val Ser Xaa
 115
 <210> 303
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (118)..(118)
 <223> The 'Xaa' at location 118 stands for Ser.

 <400> 303
 Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45
 Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

115
 <210> 304
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.126 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(321)
 <400> 304

gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga 48

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

gac aca att acc atc act tgc cat gcc agt cag aac ata aat gtt tgg 96

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
 20 25 30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc 144

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

tat aag gct tcc aac ttg cac aca ggc gtc cca tca agg ttt agt ggc 192

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct 240

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc 288

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
 85 90 95
 acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 321
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105
 <210> 305
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 305

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

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

<210> 306
 <211> 348

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(348)

<223> SC16.126 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(348)

<400> 306

cag gtg cag atg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48

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

1 5 10 15

agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg tct tca tta acc aac tat 96

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

20 25 30

ggt gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt cta gag tgg ctg 144

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

gga gta ata tgg gct ggt gga agc aca aat tat aat tcg gct ctc atg 192

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met

50 55 60

tcc aga ctg agt atc agc aaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288

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

85 90 95

aga gac tgg gag ggc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336

Arg Asp Trp Glu Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

act gtc tct gca 348

Thr Val Ser Ala

115

<210> 307
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 307
 Gln Val Gln Met Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

1	5	10	15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr			
	20	25	30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu			
	35	40	45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met			
	50	55	60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu			
65	70	75	80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala			
	85	90	95
Arg Asp Trp Glu Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
	100	105	110
Thr Val Ser Ala			
	115		

<210> 308
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.129 VL
 <220><221> CDS

 <222> (1)..(321)
 <400> 308
 gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
 Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 tat gct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192
 Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala

65 70 75 80
 gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tac 288
 Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Tyr
 85 90 95
 acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

- <210> 309
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 309

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 310

<211> 348

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(348)

<223> SC16.129 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(348)

<400> 310

cag gtg cag cta aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48

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

1 5 10 15

agc ctg tcc atc aca tgc act gtc tca ggg ttc tca tta acc gac tat 96

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

20 25 30

ggt gta agc tgg att cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144

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

35 40 45

gga gta ata tgg ggt ggt gga agc aca tac tat aat tca gct ctc aaa 192

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 gaa ctg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc att tac tac tgt gcc 288
 Glu Leu Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 aaa cat tat ggt cac tac gct gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336
 Lys His Tyr Gly His Tyr Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 act gtc tct gca 348
 Thr Val Ser Ala
 115
 <210> 311
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 311
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 Glu Leu Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys His Tyr Gly His Tyr Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ala
 115

<210> 312
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.130 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(321)
 <400> 312

gac atc cag ttg act cag tct cca gcc tcc cta tct gca tct gtg gga 48

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt ggg agt att cac aat tat 96
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Ser Ile His Asn Tyr
 20 25 30
 tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aag tct cct cag ctc ctg gtc 144
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 tat aat gca aaa acc tta gta gat ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc 192
 Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt gga tca gga aca caa tat tct ctc aag atc aac agc ctg cag cct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 gaa gat ttt ggg tat tat tac tgt caa cat ttt tgg act act ccg tgg 288
 Glu Asp Phe Gly Tyr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp
 85 90 95
 aca ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 313

<211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 313
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Ser Ile His Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

<210> 314
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(360)

<223> SC16.130 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 314
 gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat 96

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga tat att aat cct tac aat gat ggt act gag tac aat gag aag ttc 192

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca aga ggg gtc tat gat ggt tac tct tac ttt gac tac tgg ggc caa 336
 Ala Arg Gly Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

ggc acc act ctc aca gtc tcc tca 360
 Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 315
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 315

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

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

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

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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 316

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.131 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 316

gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga 48

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15
 gac aca att acc atc act tgc cat gtc agt cag aac att aat gtt tgg 96

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
 20 25 30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc 144

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

caa aag gct tcc aac ttg cac aca ggc gtc ccc tca agg ttt agt ggc 192

Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc 288

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
 85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 321

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 317

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 317

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
 20 25 30

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

Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 318

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.131 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 318

cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48

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

1 5 10 15

agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg ttt tca tta acc aac tat 96

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

ggt gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

gga gta ata tgg gct ggt gga atc aca aat tat aat tcg gct ctc atg 192

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met

50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc gaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Glu Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288

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

85 90 95

aga aat tta ggt ccc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336

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

100 105 110

gtc acc gtc tcc tca 351

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 319

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 319

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

 35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met

 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Glu Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 320

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.132 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 320

gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga

48

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

1 5 10 15

 gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
 Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 tat gct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192

 Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80
 gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tgg 288
 Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp

 85 90 95
 acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gag atc aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 321
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 321
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

 Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80

 Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 322
 <211> 348
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(348)
 <223> SC16.132 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(348)
 <400> 322

 cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

 1 5 10 15
 agc ctg tcc atc aca tgc act gtc tca ggg ttc tca tta acc gac tat 96
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30
 ggt gta agc tgg att cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
 Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

 gga gta gta tgg ggt ggt gga agc aca tac tat aat tcc gct ctc aaa 192
 Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 tcc aga ctg agc atc acc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
 Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288

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

85 90 95

aaa cag agg ggt cag tac ggg gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336

Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

act gtc tct gca 348

Thr Val Ser Ala

115

<210> 323

<211> 116

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 323

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115

<210> 324

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.133 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 324

agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gtt tca gca gga 48

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

1 5 10 15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat 96

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

20 25 30

gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata 144

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

35 40 45

tac tgt gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192

Tyr Cys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct 240

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

65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg ctc 288

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

85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 325

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 325

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Tyr Cys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

 100 105

<210> 326

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(357)

<223> SC16.133 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 326

cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48

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

1 5 10 15

agc ctg tcc atc acc tgc aca gtc tct ggt ttc tca tta acc aac tat 96

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30
gct gta cac tgg gtt cgc cag tct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Ala Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45
gga gtg ata tgg agt gat gga agc aca gac tat aat gca gct ttc ata 192
Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50 55 60
tct aga ctg agc atc agc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc ttt 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80
aag atg aac agt ctg caa gct gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
cga aag aaa gga gga tgg ttt ccc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
Arg Lys Lys Gly Gly Trp Phe Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
act ctg gtc act gtc tct gca 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115
<210> 327
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 327
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala 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
Ala Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50

55

60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Lys Lys Gly Gly Trp Phe Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 328

<211> 333

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(333)

<223> SC16.134 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(333)

<400> 328

gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48

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

1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat cat gct 96

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

20 25 30

ggt gat agt tat atg aac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144

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

35 40 45

aaa ctc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc 192

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

50 55 60

agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240

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

65 70 75 80

cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat 288

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa atc aaa 333

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

100 105 110

<210> 329

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 329

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 330

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(351)
 <223> SC16.134 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(351)
 <400> 330

gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gac ctg gtg aag cct ggg gct 48
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac 96
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

tac atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agg ctt gag tgg att 144
 Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

gga cgt gtt aat cct aac aat ggt ggt act aac tac aac cag aaa ttc 192
 Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

aag ggc aag gcc ata tta act gta gac aag tca tcc agc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gca aga ggg agt tat gat aac gcc gag ggc tgg ggc caa ggg act ctg 336

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

gtc act gtc tct gca 351
 Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 331

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 331

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 332

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.135 VL

<220><

221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 332

gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga

48

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

1 5 10 15
 gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agg tat 96
 Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
 20 25 30
 tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144

 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
 35 40 45
 tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
 Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240
 Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

 65 70 75 80
 gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt cca ttc 288
 Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
 85 90 95
 acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa 321
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 333

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 333

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

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gct gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

gca aga tcg gac tat gat tac gcc ttc tat gct atg gac tac tgg ggt 336
 Ala Arg Ser Asp Tyr Asp Tyr Ala Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 363
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 335
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 335

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

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Ser Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 336
 <211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.136 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400

> 336

gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc cta tct gca tct gtg gga 48

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

1 5 10 15

gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt ggg aat att cac aat tat 96

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aaa tct cct cac ctc ctg gtc 144

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

35 40 45

tat aat gca aaa acc tta gca gat ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc 192

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

50 55 60

agt gga tca gga aca caa tat tct ctc aag atc aac agc ctg cag cct 240

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

65 70 75 80

gaa gat ttt ggg agt tat tac tgt caa cat ttt tgg agt act ccg tgg 288

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Trp

85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 337

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 337

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Trp

 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 338

<211> 366

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(366)

<223> SC16.136 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(366)

<400> 338

gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat 96

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

50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 340
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(318)
 <223> SC16.137 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(318)

 <400> 340
 caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 gag gag atc acc cta acc tgc agt gcc agc tcg agt gta agt tac atg 96
 Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 cac tgg tac cag cag aag tca ggc act tct ccc aaa ctc ttg att tat 144

 His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45
 agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct tct cgc ttc agt ggc agt 192
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 ggg tct ggg acc ttt tat tct ctc aca atc agc agt gtg gag gct gaa 240

Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 gat get gcc gat tat tac tgc cat cag tgg agt agt tat cac acg ttc 288
 Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr His Thr Phe
 85 90 95
 gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 318
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 341
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 341

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

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

<210> 342
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.137 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 342

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga gac tta gtg aag cct gga ggg 48

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

1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96

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

20 25 30

ggc atg tcttgg gtt cgc cag act cca gac aag agg ctg gag tgg gtc 144

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

gca acc att agt agt ggt ggt agt tac acc tac tat cca gac agt gtg 192

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

50 55 60

aag ggg cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240

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

65 70 75 80

ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288

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

85 90 95

gca aga cga aga gcc gat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336

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

100 105 110

gtc acc gtc tcc tca 351

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 343

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 343

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

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

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

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 344

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.138 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 344

gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga 48

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

gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
 Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45

tat tct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192
 Tyr Ser Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80

gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tgg 288
 Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
 85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 345
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 345
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 aaa cag agg ggt cag tac ggg gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336
 Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 act gtc tet gca 348
 Thr Val Ser Ala
 115
 <210> 347
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 347
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ala
 115
 <210> 348
 <211> 321
 <212> DNA

<213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.139 VL
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(321)
 <400> 348

gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg aat act gct 96
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30

gta ggc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cta ctg att 144
 Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

tac tcg gca tcc tac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192

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

agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt agt ccg tac 288
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr
 85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa att aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 349
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 349

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 350

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(357)

<223> SC16.139 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 350

gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act aac tat 96

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144

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

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aaa tac aat gag aag ttc 192
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tea gac aaa tcc tcc acc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

atg gcg ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288

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

gca gta gcc tac tat agt aac tgg ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
 Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca 357
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

- <210> 351
- <211> 119
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 351

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 352

<211> 333

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(333)

<223> SC16.140 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(333)

<400> 352

gac att gtg ctg aca cag tct ctt gct tcc tta gct gta tct ctg ggg 48

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

1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tca tgc agg gcc agc aaa agt gtc agt aca tct 96

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30

ggc tat agt tat atg cac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

aaa ctc ctc att tat ctt gca tcc aac cta gaa tct ggg gtc cct gcc 192

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

50 55 60
 agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240

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

65 70 75 80

cct gtg gaa gac gaa gat gct gca acc tat tac tgt cag cac agt agg 288
 Pro Val Glu Asp Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

gag ctt ccg ttc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aag 333
 Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 353
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 353

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

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

Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 354
 <211> 348
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(348)
 <223> SC16.140 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(348)

<400> 354

cag gtc caa ctg cag cag tct ggg cct gag ctg gtg agg cct ggg gct 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tca ggc tat acc ttc acc agc tac 96
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

tgg atg cac tgg gtg aaa cag agg cct gga caa ggc ctt gag tgg att 144
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

ggc atg att gat cct tcc aat agt gaa act agg tta aat cag aag ttc 192

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

aag gac aag gcc aca ttg aat gta gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac 240
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt 288
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 gca gta atg gac tac tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act etc 336
 Ala Val Met Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 100 105 110

aca gtc tcc tca 348
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 355

<211> 116

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 355

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

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

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 356

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.141 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 356

gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
 Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat 96
 Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

20	25	30	
tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc			144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile			
35	40	45	
tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc			192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat			240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr			
65	70	75	80
gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt cca ttc			288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe			
85	90	95	
acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa			321

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

- <210> 357
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 357

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

```

            85                90                95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                105

<210> 358
<211> 345
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(345)
<223> SC16.141 VH
<220><221> CDS
<222> (1)..(345)
<400> 358

cag gtg caa ctg aag cag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag      48
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1                5                10                15
agc ctg ttc atc aca tgc acc gtc tca ggg ttc tca tta acc agc tat      96
Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

            20                25                30
gaa ata aac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg      144
Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
            35                40                45
gga gtg ata tgg act ggt gga agc aca aat tat aat tca gct ctc ata      192
Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile
            50                55                60

tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc cta gtt ttc tta      240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu
65                70                75                80
aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc ata tat tac tgt gta      288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
            85                90                95

```

aga ggt gtt tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc 336

Arg Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr

100 105 110

gtc tcc tca 345

Val Ser Ser

115

<210> 359

<211> 115

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 359

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val

85 90 95

Arg Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 360

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.142 VL

<220><221> CDS

<222>

(1)..(321)

<400> 360

gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48

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

1 5 10 15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat aat tat 96

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

20 25 30

tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144

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

35 40 45

tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt ccg tac 288

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 361

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 361

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

<210> 362
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(345)
 <223> SC16.142 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(345)
 <400> 362

gag gtc cag ctt cag cag tca gga cct gag ctg gtg aaa cct ggg gcc 48
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act gac tac 96
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 aac atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Phe Phe Tyr Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Val Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Asn Trp Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Xaa
 100 105 110

Val Xaa Xaa

115

<210> 364

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(336)

<223> SC16.143 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 364

gat gtt ttg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga 48

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

1 5 10 15

gat caa gcc tcc atc tct tgc aga tct agt cag agc att gta cat agt 96

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

aat gga aac acc tat tta gaa tgg tac ctg cag aaa cca ggc cag tct 144

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

35 40 45
 cca aag ctg atc tac aaa gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca 192
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60
 gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctc aag atc 240
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
 agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat tac tgc ttt caa ggt 288
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95
 tca cat gtt ccg ctg acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 336
 Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 365
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 365

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

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

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

100 105 110

<210> 366

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(357)

<223> SC16.143 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 366

cag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

tca gtg agg ata tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc aca agc tac 96
 Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

tat ata cac tgg gtg aag cag agg cct gga cag gga ctt gag tgg att 144
 Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

gga tgg att tat cct gga aat ggt aat act aag tac aat gag aag ttc 192

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

atg cag atc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
 Met Gln Ile Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

gca aga gag aga tgg tta cta cta tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
 Ala Arg Glu Arg Trp Leu Leu Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

357

<210> 367
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 367
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Ile Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Arg Trp Leu Leu Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 368
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.144 VL
 <220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 368

agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga 48

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

1 5 10 15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat 96

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

20 25 30

gta ggt tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata 144

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

35 40 45

tac tat gca tcc aat cgc tac aat gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192

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

50 55 60

agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct 240

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

65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tgg 288

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

85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 369

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 369

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Asn Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 370

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> SC16.144 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 370

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tat 96

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg gtg 144

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val

35 40 45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gag cca aca tat gct gat gac ttc 192

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe


```

          100          105          110
Thr Leu Thr Val Ser Ser
          115
<210> 372
<211> 321
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.147 VL

<220><221> CDS
<222> (1)..(321)
<400> 372

gat atc cag atg aca cag act gca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga      48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1           5           10          15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att aac aat tat      96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
          20           25           30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc      144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
          35           40           45

tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc      192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc atc ctg gaa caa      240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ile Leu Glu Gln
65           70           75           80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt gat acg ctt ccg tgg      288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Trp
          85           90           95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa      321

```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 373

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 373

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ile Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 374

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.147 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 374

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg acg aag cct gga gag

48

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Thr Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 aca gtc aag atc tcc tgc aag gcc tct gga tat acc ttc aca gac tat 96
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 tca ttg cac tgg gtg aag cag gct cta gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Ser Leu His Trp Val Lys Gln Ala Leu Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 ggc tgg ata aac act gag act ggt gag cca gca tat gca gat gac ttc 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

 aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat 240
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 ttg cag atc aac gac ctc aaa aat gag gac acg act aca tat ttc tgt 288
 Leu Gln Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Thr Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 ggt att tac gac ggg tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336

 Gly Ile Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110
 gtc acc gtc tcc tca 351
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 375
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 375
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Thr Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30
 Ser Leu His Trp Val Lys Gln Ala Leu Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Thr Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Gly Ile Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 376

<211> 318

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(318)

<223> SC16.148 VL

<220><

221> CDS

<222> (1)..(318)

<400> 376

caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

tac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aga ctc ctg att tat 144

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

gac aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gtt cgc ttc agt ggc agt 192
 Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc cga atg gag gct gaa 240
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 gat act gcc act tat tat tgc cag gag tgg agt aat aat ccg ctc acg 288
 Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
 85 90 95
 ttc ggt gat ggg acc aag ctg gag ctg aaa 318
 Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 377

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 377

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 378

<211> 354
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(354)

<223> SC16.148 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(354)

<400> 378

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag	48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca aac tat	96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asn Tyr	
20 25 30	
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg	144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met	
35 40 45	
ggc tgg ata aac acc tac act gga gag cca aca tat gct gat gac ttc	192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe	
50 55 60	
aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agg att gtc tat	240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Ile Val Tyr	
65 70 75 80	
ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt	288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys	
85 90 95	
gca aaa tat gag gcc cac gag ggg ttt gtt tat tgg ggc caa ggg act	336
Ala Lys Tyr Glu Ala His Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
100 105 110	
ctg gtc act gtc tct gca	354

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 379

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 379

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Ile Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Glu Ala His Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 380

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.149 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 380

gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga 48

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

gac aca att acc atc act tgc cat gcc agt cag aac att aat gtt tgg 96

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp

20 25 30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cca aaa cta ttg atc 144

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

tat aag gct tcc cac ttg cac aca ggc gtc cca tca agg ttg agt ggc 192

Tyr Lys Ala Ser His Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser Gly

50 55 60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct 240

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc 288

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe

85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca acg ttg gaa ata aaa 321

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 381

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 381

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser His Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 382

<211> 348

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(348)

<223> SC16.149 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(348)

<400> 382

cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

1 5 10 15

agc ctg tcc atc act tgc gct gtc tct ggg ttt tca tta acc agc ttt 96

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe

20 25 30

ggg gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

gga gtt ata tgg gct ggt gga agc aca aat tat tat tcg gct ctc atg 192

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Tyr Ser Ala Leu Met

50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc ata gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240

115

<210> 384

<211> 339

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(339)

<223> SC16.150 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(339)

<400> 384

gac att gtg atg tca cag tct cca tcc tcc cta act gtg tca gtt gga 48
 Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly
 1 5 10 15

gag aag gtt act atg agc tgc atg tcc agt cag agc ctt tta tat agt 96
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Met Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

agc act caa aag aac tac ttg gcc tgg tac cag cag aaa cca ggg cag 144
 Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

tct cct aaa ctg ctg att tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc 240
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

atc agc agt gtg aag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa 288
 Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

tat tat agc tat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata 336
 Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

aaa

339

Lys

<210> 385

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 385

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Met Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

 20 25 30

Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

 35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

 85 90 95

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

 100 105 110

Lys

<210> 386

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(351)

<223> SC16.150 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 386

gag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

tca gtg aag gta tcc tgc aag gct tct ggt tat gca ttc act agc tac 96

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

aac atg tac tgg gtg agt cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144

Asn Met Tyr Trp Val Ser Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

gga tat att gat cct tac aat ggt ggc act agc tac aac cag aag ttc 192

Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

agg ggc aag gcc aca ttg act gtt gac aag tcc tca agc aca gcc tac 240

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

atg cat ctc aac agc ctg aca tct gag gac tcg gca gtc tat tat tgt 288

Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

gca aga gag aac tat agg tac ttt gac ttc tgg ggc caa ggc acc act 336

Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 387

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 387

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met Tyr Trp Val Ser Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 388

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(318)

<223> HSC16.13 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(318)

<400> 388

gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

gac aga gtc acc atc act tgc agt gca agt agc agc gtt agc tat atg 96

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20	25	30	
tat tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tac			144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr			
35	40	45	
ctc act agt aac ttg gca agt ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc agt			192
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser			
50	55	60	
gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt ctg caa cct gaa			240
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu			
65	70	75	80
gat ttt gca act tac tac tgt caa cag tgg cgt agt aac cca ttc acg			288
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr			
85	90	95	
ttc ggc cag ggg aca aag ttg gaa ata aaa			318
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			

100	105	
<210> 389		
<211> 106		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Construct		
<400> 389		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met		
20	25	30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr		
35	40	45
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu		

65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 390

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(372)

<223> HSC16.13 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(372)

<400> 390

cag atc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag 48

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

acc ctc acg ctg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt 96

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

gga atg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag 144

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

tgg ctt gca cac att tgg tgg gat gat gtt aag cgc tac agc cca tct 192

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg 240

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

gtc ctt aca atg acc aac atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac 288

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

tgt gca cgc ata gtt tcc ttt gat aac gac gtt gtc tct gct atg gac 336
 Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
 100 105 110

tac tgg ggt caa gga acc cta gtc acc gtc tcc tcc 372
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 391
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct
 <400> 391

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 392

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> HSC16.15 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 392

gcc atc cag ttg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga 48

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt gag aac att tat tat aat 96

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn

20 25 30

tta gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gct cct aag ctc ctg atc 144

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

tat act gcc aat agt ttg gaa gat ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc 192

Tyr Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct 240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

gaa gat ttt gca act tat ttt tgt aaa cag gct tat gac gtt cct ccg 288

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro

85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 393

<211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 393
 Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp 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 Phe Cys Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 394
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(351)
 <223> HSC16.15 VH
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(351)
 <400> 394

cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

48

1 5 10 15
 tca gtg aag gtt tcc tgc aag gca tct gga tac acc ttc acc agg tac 96
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30
 tgg ata cac tgg ata cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg 144
 Trp Ile His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 gga tac atc aac cct aca act gtt tat act gag ttc aat cag aac ttc 192
 Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
 50 55 60
 aag gac aga gtc acc atg acc agg gac acg tcc acg agc aca gtc tac 240
 Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt 288

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gcg aga ggc ggt agt aac ttc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act 336
 Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 gtc aca gtc tcc tca 351
 Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 395
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 395

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Trp Ile His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 396

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(318)

<223> HSC16.25 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(318)

<400> 396

gaa att gtg ctg act cag tct cca gac ttt cag tct gtg act cca aag 48

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

gag aaa gtc acc atc acc tgc agt gcc agt agc agt gtg agc tac atg 96

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

cac tgg tac cag cag aaa cca gat cag tct cca aag ctc ctc atc aag 144

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys

35 40 45

gat agt tcc aaa ctc gcc tca ggg gtc ccc tcg agg ttc agt ggc agt 192

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc aat agc ctg gaa gct gaa 240
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
 65 70 75 80

gat gct gca acg tat tac tgt cag cag tgg agt agt aac ccg ctc acg 288
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95

ttc ggt cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 318
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 397
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 397

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
 35 40 45

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 398

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(372)

<223> HSC16.25 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(372)

<400> 398

cag atc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag 48

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

acc ctc acg ctg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt 96

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

gga atg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag 144

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

tgg ctt aca gac att tgg tgg gat gat aat aag tac tac aac cca tct 192

Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg 240

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

gtc ctt aca atg acc aac atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac 288

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

tgt gca cga aga gtt aac tat tat tac gac ccg tac tat gct atg gac 336

Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110
 tac tgg ggt caa gga acc cta gtc acc gtc tcc tca 372

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 399

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 399

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 400

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> HSC16.34 VL

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 400

gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

gac aga gtc acc atc act tgc aag gcg agt cag agc gtt agc aat gat 96

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

gta gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gtt cct aag ctc ctg atc 144

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

tat tat gca tcc aat agg tac tca ggg gtc cca tct cgg ttc agt ggc 192

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct 240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

gaa gat gtt gca act tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tgg 288

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp

85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag gtg gaa atc aaa 321

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 401

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 401

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr 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 Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 402

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> HSC16.34 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 402

cag gtc cag ctt gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc 48

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

tca gtg aag gtt tcc tgc aag gct tct gga tac acc ttc act aac tat 96

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

ggt atg aat tgg gtg cgc cag gcc ccc gga caa agg ctt gag tgg atg 144
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 gga tgg atc aac act tac act ggt gac cca aca tat gca gat gat ttc 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 aag ggc aga gtc acc att acc agg gac aca tcc gcg agc aca gcc tac 240

 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 atg gag ctg agc agc ctg aga tct gaa gac acg gct gtg tat tac tgt 288
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gcg aga att ggc ggt aat agt ccc tct gat tac tgg ggc caa ggc acc 336
 Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 act gtc aca gtc tcc tca 354
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 403
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 403
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized antibody sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> HSC16.56 VH

<220><221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 406

cag gtg cag ctg gtg cag tcc ggc gcc gaa gtg aag aaa ccc ggc gcc 48

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

tcc gtg aag gtg tcc tgc aag gcc tcc ggc tac acc ttc acc aac tac 96

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

ggc atg aac tgg gtg agg cag gct cct gga cag gga ctg gag tgg atg 144

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

ggc tgg atc aac acc tac acc ggc gaa ccc acc tac gcc gac gac ttc 192

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

aag ggc agg gtg acc atg acc acc gac acc tcc acc tcc acc gcc tac 240

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

atg gag ctg agg tcc ctg agg tcc gac gac acc gcc gtg tac tac tgc 288

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

gct agg att ggc gac tcc tcc ccc tcc gat tac tgg gga cag ggc acc 336

Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

ctc gtg acc gtc tcc tcc 354

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 407

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 407

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 408

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.13 CDRL1

<400> 408

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 409

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.13 CDRL2

<400> 409

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 410

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.13 CDRL3

<400> 410

Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 411

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.15 CDRL1

<400> 411

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 412

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.15 CDRL2

<400> 412

Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp

1 5

<210> 413

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.15 CDRL3

<400> 413

Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 414

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.25 CDRL1

<400> 414

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 415

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.25 CDRL2

<400> 415

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 416

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.25 CDRL3

<400> 416

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 417

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.34 CDRL1

<400> 417

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala

1 5 10

<210> 418

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.34 CDRL2

<400> 418

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser

1 5

<210> 419

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.34 CDRL3

<400> 419

Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 420

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.56 CDRL1

<400> 420

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Val

1 5 10

<210> 421

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.56 CDRL2

<400> 421

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5
 <210> 422
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HSC16.56 CDRL3
 <400> 422

Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp Thr

1 5
 <210> 423
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HSC16.13 CDRH1
 <400> 423

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5
 <210> 424
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HSC16.13 CDRH2
 <400> 424

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15
 <210> 425
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HSC16.13 CDRH3
 <400> 425

Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10
 <210> 426

<

211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.15 CDRH1

<400> 426

Arg Tyr Trp Ile His

1 5

<210> 427

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.15 CDRH2

<400> 427

Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 428

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.15 CDRH3

<400> 428

Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 429

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.25 CDRH1

<400> 429

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 430

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.25 CDRH2

<400> 430

Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 431

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.25 CDRH3

<400> 431

Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 432

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.34 CDRH1

<400> 432

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 433

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.34 CDRH2

<400> 433

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 434

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.34 CDRH3

<400> 434

Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr

1 5

<210> 435

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.56 CDRH1

<400> 435

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 436

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.56 CDRH2

<400> 436

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 437

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSC16.56 CDRH3

<400> 437

Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr

1

5