(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0061391
(43) 공개일자 2023년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7007565
(22) 출원일자(국제) 2021년08월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/044575
(87) 국제공개번호 WO 2022/031869
국제공개일자 2022년02월10일
(30) 우선권주장
63/061,562 2020년08월05일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
신테카인, 인크.
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 오브라이언 드라이브 1505 스위트 디
(72) 발명자
카스텔레인, 로버트
미국 94025 캘리포니아 멘로 파크 오브라이언 드라이브 1505 스위트 디 신테카인, 인크. 내
록캄, 딥티
미국 94025 캘리포니아 멘로 파크 오브라이언 드라이브 1505 스위트 디 신테카인, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **gp130 결합 분자 및 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 인간 gp130의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 단일 도메인 항체 (sdAb)를 포함하는 생물학적 활성 분자, 이러한 항체를 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/02 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/569 (2013.01)

(72) 발명자
루파르두스, 패트릭 제이.
미국 94025 캘리포니아 멘로 파크 오브라이언 드라이브 1505 스위트 디 신테카인, 인크. 내
비보나, 산드로
미국 94025 캘리포니아 멘로 파크 오브라이언 드라이브 1505 스위트 디 신테카인, 인크. 내

(30) 우선권주장
63/078,745 2020년09월15일 미국(US)
63/135,884 2021년01월11일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

gp130의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 gp130 결합 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, 단일 도메인 항체 (sdAb)를 포함하는 gp130 결합 분자.

청구항 3

제2항에 있어서, sdAb가 하기 표의 행에 제시된 바와 같은 상보성 결정 영역 1 (CDR1), CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 gp130 결합 분자.

CDR1	CDR2	CDR3
AIASGYIDSRWCMA (SEQ ID NO:8)	AIWPGGGLTVYADSVKG (SEQ ID NO:9)	GSPRMCPSLEFGFDY (SEQ ID NO:10)
FTSNSCGMD (SEQ ID NO:11)	SISTDGTTGYADSVKG (SEQ ID NO:12)	KDGTIATMELCDFGY (SEQ ID NO:13)
YPYSNGYMG (SEQ ID NO:14)	TIYTGDGRTYYADSVKG (SEQ ID NO:15)	RAAPLYSSGSPLTRARYNV (SEQ ID NO:16)
STYCTYDMH (SEQ ID NO:17)	AIDSDGTTRYADSVKG (SEQ ID NO:18)	VCVVGSRWSDY (SEQ ID NO:19)
YAYSTCNMG (SEQ ID NO:20)	AFISDGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:21)	NCYRRLRNY (SEQ ID NO:22)
LTFDDSVMG (SEQ ID NO:23)	CISSSGANAFYADSVKG (SEQ ID NO:24)	GHACAGYYPIPYDDY (SEQ ID NO:25)

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, sdAb가 서열식별번호(SEQ ID NO): 2, 3, 4, 5, 6, 및 7 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열에 대해 적어도 80%, 대안적으로 적어도 85%, 대안적으로 적어도 90%, 대안적으로 적어도 95%, 대안적으로 적어도 98%, 대안적으로 적어도 99% 동일성 또는 100% 동일성을 갖는 것인 gp130 결합 분자.

청구항 5

제2항에 있어서, sdAb가 하기 표의 행에 제시된 바와 같은 상보성 결정 영역 1 (CDR1), CDR2 및 CDR3을 포함하는 것인 gp130 결합 분자.

CDR1	CDR2	CDR3
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 75)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 76)	STVITSVSINRGLYQY (SEQ ID NO: 77)
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 78)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 79)	STVITSESINRNLYQY (SEQ ID NO: 80)
FTLSTYWIY (SEQ ID NO: 81)	TVSRSGGTTYYADSVNG (SEQ ID NO: 82)	SVSNLGWPPVRAPSP (SEQ ID NO: 83)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 84)	AINSGGAGTYYTDSVKG (SEQ ID NO: 85)	HVTGDYDPSLRHGYNV (SEQ ID NO: 86)
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 87)	AISTGGGSTIYADSVKG (SEQ ID NO: 88)	STVITSESINRNLYQY (SEQ ID NO: 89)
FTLSTYWMY (SEQ ID NO: 90)	AVSRGGFNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 91)	SVSFYGWPPDRVPSP (SEQ ID NO: 92)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 93)	AINSGGAGTYYTDSVKG (SEQ ID NO: 94)	HVTGDYDPSLRYGYNV (SEQ ID NO: 95)
FTYRPTFMG (SEQ ID NO: 96)	AITTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 97)	TTVITSVSINRNLYQY (SEQ ID NO: 98)
FTYRPTFMG (SEQ ID NO: 99)	AISTGGGSSVYADSVKG (SEQ ID NO: 100)	STVITSVSINRGLYQY (SEQ ID NO: 101)
FTFRNYAMS (SEQ ID NO: 102)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 103)	HVTGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 104)
FTFRNYAMS (SEQ ID NO: 105)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 106)	HVTGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 107)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 108)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 109)	HVTGDYDPSLRYGYNC (SEQ ID NO: 110)
FTFSTYDMS (SEQ ID NO: 111)	TINYSGSSTYYVDSVLG (SEQ ID NO: 112)	VKERRSNGHPIVFGD (SEQ ID NO: 113)
FTYKQTFMG (SEQ ID NO: 114)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 115)	STVITSVSINRGLYQ (SEQ ID NO: 116)
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 117)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 118)	STVITSESIYRNLYQY (SEQ ID NO: 119)
FTFRNYAMS (SEQ ID NO: 120)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 121)	HVTGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 122)
FTFRNYAMS (SEQ ID NO: 123)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 124)	HVTGDYDPSLRYEYAY (SEQ ID NO: 125)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 126)	AINSGGGSTYYADSVKA (SEQ ID NO: 127)	HVTGDYDPSLRYDYNY (SEQ ID NO: 128)
FTYRPTFMG (SEQ ID NO: 129)	AISTGGGSSVYADSVKG (SEQ ID NO: 130)	STVITSVSINRALYQY (SEQ ID NO: 131)
FTFSSYAVS (SEQ ID NO: 132)	TINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 133)	HVTGDYDPSLRYEYNV (SEQ ID NO: 134)
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 135)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 136)	STVITSPSINRNLYQY (SEQ ID NO: 137)
FTFSNYAMK (SEQ ID NO: 138)	SISGGGGATYYADSVKG (SEQ ID NO: 139)	QNLDY (SEQ ID NO: 140)
FTFNSAHMK (SEQ ID NO: 141)	FITPGGASTGYADSVKG (SEQ ID NO: 142)	GGL (SEQ ID NO: 143)
FTYRPTFMG (SEQ ID NO: 144)	AITTGGGSTLYADSVKG (SEQ ID NO: 145)	TTVITSVSINRNLYQY (SEQ ID NO: 146)
FTYKQTFMG (SEQ ID NO: 147)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 148)	STVITSVTINRGLYQY (SEQ ID NO: 149)

CDR1	CDR2	CDR3
FVYKQTFMG (SEQ ID NO: 150)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 151)	STVITSVSINRGLYQY (SEQ ID NO: 152)
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 153)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 154)	STVITSVSINRGLYQY (SEQ ID NO: 155)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 156)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 157)	HVTGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 158)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 159)	AINSGGASTYYADSVKG (SEQ ID NO: 160)	HVTGDYDPSLRYEYNC (SEQ ID NO: 161)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 162)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 163)	HVTGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 164)
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 165)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 166)	STVITSESINRNLYQY (SEQ ID NO: 167)
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 168)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 169)	STVITSVSINRNLYQY (SEQ ID NO: 170)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 171)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 172)	HVAGDYDPSLRYEWHV (SEQ ID NO: 173)
FTFRSYAMS (SEQ ID NO: 174)	AINSGGGSTYYADSVKA (SEQ ID NO: 175)	HVTGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 176)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 177)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 178)	HITGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 179)
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 180)	AISTGGGSMVYADSVKG (SEQ ID NO: 181)	STVITSESINRNLYQY (SEQ ID NO: 182)
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 183)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 184)	STVITSESINRGLYQY (SEQ ID NO: 185)
YTGCMG (SEQ ID NO: 186)	SINDGGSLTYADSVKG (SEQ ID NO: 187)	SLSYCLNPTLRVDGYNY (SEQ ID NO: 188)
LTYKQTFMG (SEQ ID NO: 189)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 190)	STVITSVSINRYLYQW (SEQ ID NO: 191)
FTFSNYAMS (SEQ ID NO: 192)	AINSGGSVFYADSVKG (SEQ ID NO: 193)	HVTGDYDPSLRYGYNV (SEQ ID NO: 194)
FTYRPTFMG (SEQ ID NO: 195)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 196)	STVITSESINRNLYQY (SEQ ID NO: 197)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 198)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 199)	HVTGDYDPSLRYGYNV (SEQ ID NO: 200)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 201)	AINLGGDTTYYTDSVKG (SEQ ID NO: 202)	HVTGDYDPSLRYEYGY (SEQ ID NO: 203)
FTFNSAHLK (SEQ ID NO: 204)	FITNGGASTGYADSVKG (SEQ ID NO: 205)	GGL (SEQ ID NO: 206)
FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 207)	AISTGGGSTIYANSVKG (SEQ ID NO: 208)	STVITSVSINRGLYQY (SEQ ID NO: 209)
FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 210)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 211)	HITGDYDPSLRYEYNC (SEQ ID NO: 212)
FTYKQTFMG (SEQ ID NO: 213)	AISTGGGNTVYADSVKG (SEQ ID NO: 214)	STVITSVTVNRGLYQY (SEQ ID NO: 215)
FTFSYYAMK (SEQ ID NO: 216)	SISGGGGATYYADSVKG (SEQ ID NO: 217)	QNLDY (SEQ ID NO:218)
FTYKQTFMG (SEQ ID NO: 219)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 220)	STVITSVTINRGLYQY (SEQ ID NO: 221)

청구항 6

제2항에 있어서, sdAb가 서열식별번호: 26-74 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열에 대해 적어도 80%, 대안적으로 적어도 85%, 대안적으로 적어도 90%, 대안적으로 적어도 95%, 대안적으로 적어도 98%, 대안적으로 적어도 99% 동일성 또는 100% 동일성을 갖는 것인 gp130 결합 분자.

청구항 7

제3항 또는 제5항에 있어서, sdAb가 인간화되거나, 또는 다르게는 이종 프레임워크 상에 그라프팅된 CDR을 포함하는 것인 gp130 결합 분자.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 표지제, 영상화제 및/또는 치료제를 추가로 포함하는 gp130 결합 분자.

청구항 9

포유동물 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 gp130 결합 분자 또는 그의 제약상 허용되는 제제를 투여함으로써 상기 대상체에서 질환, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 질환이 신생물성 질환인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플에서 gp130+ 세포의 단리, 고갈 또는 풍부화에 사용하기 위한 gp130 결합 분자.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 gp130 결합 분자를 코딩하는 핵산 서열.

청구항 13

제12항의 핵산을 포함하는 재조합 바이러스 또는 비-바이러스 벡터.

청구항 14

제12항의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 15

제13항의 바이러스 또는 비-바이러스 벡터를 포함하는 제약 제제.

청구항 16

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 gp130 결합 분자를 포함하는 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 8월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 63/061,562, 2020년 9월 15일에 출원된 미국 가출원 번호 63/078,745, 및 2021년 1월 11일에 출원된 미국 가출원 번호 63/135,884를 우선권 주장하며, 이들의 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 개시내용은 gp130의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 단일 도메인 항체를 포함하는 생물학적 활성 분자, 이러한 단일 도메인 항체를 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] **배경기술**

[0006] IL6ST, IL6R-베타 및 CDw130m으로도 공지된 당단백질 130 (gp130)은 IL6 수용체 패밀리 내의 유형 1 시토카인 수용체의 서브유닛을 형성하는 고도로 보존된 막횡단 단백질이다. gp130은 인체에서 편재적으로 발현되고, IL6, IL27, 카디오트로핀-1 (CT-1) 및 뉴로포이에틴 (NP), 온코스타틴 M (OSM), 백혈병 억제 인자 (LIF), IL11, 섬모 신경영양 인자 (CNTF) 및 카디오트로핀-유사 시토카인 (CLC)을 포함한 적어도 9종의 시토카인에 대한 수용체의 공유 서브유닛이다. 이들 다양한 시토카인은 매우 다양한 생물학적 과정을 매개하고, 따라서 gp130은 다양한 유형의 암, 심혈관 질환, 자가면역 질환에서 역할을 하는 것으로 나타났다. 적절한 수용체 복합체의 형성에 의해, gp130은 다양한 시토카인과 상호작용할 수 있고, 결과적으로 50종 초과의 별개의 세포 반응과 연관된다.

[0007] gp130의 세포외 도메인은 6개의 인접한 샌드위치 도메인 (D1 -- D6)을 포함한다: N-말단 이뮤노글로불린-유사 도메인 (D1)에 이어 5개의 피브로넥틴 유형-3 도메인 (D2-D6). 대부분의 리간드는 막-원위 도메인 D1, D2 및 D3에서 gp130과 상호작용한다. N-말단 D1 이뮤노글로불린-유사 도메인은 시토카인 반응에 요구된다. 리간드 결합에 반응하여, 세포내 도메인은 야누스 키나제 (JAK)와 상호작용하여 세포내 신호전달을 제공한다.

[0008] 그의 막 결합된 형태 이외에도, gp130은 3종의 가용성 이소형인 sgp130-RAPS, sgp130-E10 및 "전장" sgp130을 갖는다. gp130의 가용성 형태는 막횡단 및 세포질 도메인이 결여되어 있지만, 세포외 리간드-결합 도메인을 보유한다. gp130의 가용성 형태는 IL6 수용체의 가용성 형태와 상호작용한다. sgp130의 생리학적 역할이 완전히 결정되지는 않았지만, sgp130의 역할은 gp130 신호전달을 억제함에 따라 항염증성인 것으로 가정되었다. sgp130은 염증유발 및 아테롬발생유발(pro-atherogenic) IL6 트랜스-신호전달 경로를 유도하는 복합체인 IL6:sIL6R에 대해 높은 친화도 (1 mM)를 갖는다. IL6:sIL6R에 대한 sgp130의 결합은 IL6:sIL6R 복합체의 중화를 초래하여 그의 염증 활성을 감소시킨다. 마우스에서, sgp130의 재조합 형태 (sgp130Fc)는 아테롬성동맥경화증의 마우스 실험 모델에서 보호 효과와 연관되었다. 가용성 gp130은 또한 IL-6, OSM, LIF 및 CNTF의 기능을 억제하는 것으로 보고되었다.

[0009] gp130은 인간 신체에서 편재되어 발현되지만, 그의 발현은 다양한 기관 및 세포 유형 사이에서 유의하게 달라지고, 태아 조직에 비해 성인 기관에서 보다 고도로 발현된다. gp130은 여러 시토카인 신호전달 경로에 관여하기 때문에, 다른 수용체 서브유닛의 발현에서의 차이는 gp130을 수반하는 수용체에 대한 리간드와 연관된, 구별되고 폭넓은 다양한 기능에 기여할 수 있는 것으로 생각된다. 예를 들어, IL-6R은 간, 호중구 및 백혈구에서 비교적 높은 수준으로 존재한다. LIF 수용체는 신경계 및 면역계에서 고도로 발현된다. IL-11R은 T 림프구, 심방 및 대동맥에서 고도로 발현된다

[0010] 다양한 조직 및 기관 유형 내 세포 신호전달에서의 그의 중추적 역할로 인해, gp130은 매우 다양한 인간 질환 상태에서의 개입을 위한 표적으로서 제안되었다. 예를 들어, 항-gp130 항체는 외상, 감염 및 손상과 연관된 급성기 염증 반응의 조정을 위해 제안되었다. 문헌 [Harrison, et al. (1996) British Journal of Haematology 95(3):443-451]. 해리슨(Harrison) 등은 gp130의 세포외 도메인에 대한 모노클로날 항체가 급성기 반응에서 IL6 급성기 반응을 하향-조정하는 데 효과적이었음을 입증하였다. 오카마토(Okamato) 등은 항-gp130 모노클로날 항체가 U1 세포에서 IL-6-유도된 HIV-1 발현을 억제할 수 있음을 관찰하였으며, 이는 gp130 신호 전달을 차단하는 것이 HIV-1 감염의 치료를 위한 치료 잠재력을 가질 수 있음을 시사한다. 문헌 [Okamato, et al. (1997) Biochemistry and Molecular Biology International 43(4):733-740].

[0011] gp130의 활성을 하향조절하거나 억제하는 작용제는 다양한 암 유형에서 유용성이 입증되었다. 수(Xu) 등은 난소암의 치료를 위한 경구 소분자 gp130 억제제에 대해 보고하였다. 문헌 [Xu, et al. (2013) Mol Cancer Ther; 12(6); 937-49]. 마틴(Martin) 등은 gp130 발현이 공격성 형태의 방광암과 연관되고, siRNA에 의한 gp130의 억제가 종양 특이적 반응을 제공하였음을 입증하였으며, 이는 gp130의 차단이 종양 성장을 제어하는 데 치료 잠재력을 갖는다는 것을 시사한다. 문헌 [Martin, et al. (2019) Mol Cancer Ther; 18(2):413-420]. 추가로, 버거(Burger) 등은 항-gp130 항체가 골수종의 치료에서 항-IL6 항체보다 더 효과적이고, gp130 항체 치료가 발생 형질세포종의 완전한 예방을 이루어냈음을 입증하였다. 문헌 [Burger, et al. (2017) Haematologica 102(2): 381-390].

[0012] 모노클로날 항체가 단백질의 검출 및 정량화를 위해 가장 널리 사용되는 시약이지만, 모노클로날 항체는 약 150 kDa의 큰 분자이고, 이는 때때로 비슷한 에피토프 인식에 대해 경쟁하는 여러 시약을 사용하는 검정에서 그의 사용을 제한한다. 중쇄 도메인을 함유하고 경쇄 도메인이 결여된 고유한 부류의 이뮤노글로불린 (통상적으로 중쇄" 항체 (HCAb)로 지칭됨)은 단봉낙타, 박트리아 낙타, 야생 박트리아 낙타, 라마, 알파카, 비큐나 및 구아나코를 포함한 낙타류 뿐만 아니라 연골 어류, 예컨대 상어에 존재한다. HCAb의 단리된 가변 도메인 영역은 VHH (그의 구조를 반영하는 "가변-중쇄-중쇄"의 약어) 또는 나노바디® (애블링스(Ablynx))로 공지되어 있다. 단일 도메인 VHH 항체는 통상적인 모노클로날 IgG 포맷에 접근불가능할 수 있는 gp130의 항원 결정기에 대한 이들 VHH 분자의 결합을 용이하게 하는 작은 크기 (~12-14 kD) (통상적인 포유동물 IgG 부류 항체의 분자량의 대략 1/10)의 이점을 보유한다 (Ingram et al., 2018). 또한, VHH 단일 도메인 항체는 빈번하게는 저온 유통의 유지가 어렵거나 불가능한 지리적 영역으로의 제약의 배부를 용이하게 하는 높은 열 안정성을 특징으로 한다. 이들 특성은, 특히 중쇄/경쇄 쌍형성을 필요로 하지 않는 간단한 파지 디스플레이 발견 방법 (IgG 항체의 경우에서와 같음) 및 간단한 제조 (예를 들어, 박테리아 발현 시스템에서의 제조)와 조합되어, VHH 단일 도메인 항체를 영상화제 및 치료제의 개발을 포함한 다양한 적용에 유용하게 만든다.

발명의 내용

[0013] **발명의 개요**

[0014] 본 개시내용은 gp130에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드를 제공한다.

[0015] 본 개시내용은 gp130의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드를 제공한다.

[0016] 본 개시내용은 gp130 (예를 들어, 인간 gp130)의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 gp130 결합 분자를 제공한다.

[0017] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 인간 gp130의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 단일 도메인 항체(sdAb)를 포함한다.

[0018] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 sdAb이고, sdAb는 하기 표 1의 행에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3에 상응하는 CDR의 세트를 포함한다.

[0019] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 하기 표 1의 행에 기재된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하며, 여기서 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 독립적으로 적어도 90% (예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 서열 동일성을 포함하거나, 또는 하기 표 1의 행에 기재된 서열에 대해 0, 1, 2 또는 3개의 아미노산 변화, 임의로 보존적 아미노산 변화를 가질 수 있다.

[0020] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 하기 표 1에 제시된 바와 같은 서열식별번호(SEQ ID NO): 2-7 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열에 대해 적어도 80%, 대안적으로 적어도 85%, 대안적으로 적어도 90%, 대안적으로 적어도 95%, 대안적으로 적어도 98%, 대안적으로 적어도 99% 동일성 (또는 임의로 보존된 치환인 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산을 제외하고는 동일함) 또는 100% 동일성을 갖는 단일 도메인 항체 (sdAb)로 이루어지거나, 임의로 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 임의로 그를 포함한다.

표 1

명칭	VHH 서열 (CDR 밑줄표시함)	CDR1	CDR2	CDR3
DR591	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTAS GAIASGYIDSRWCMAWFRQAPGKE REGVAAIWPGGGLTVYADSVKGRF TISRDHAKNTLYLQMNNLKPEDTA MYYCAAGSPRMCPSLEFGFDYWGQ GTQVTVSS (SEQ ID NO:2)	AIASGYIDSRW CMA (SEQ ID NO:8)	AIWPGGG LTVYADS VKG (SEQ ID NO:9)	GSPRMCPSL EFGFDY (SEQ ID NO:10)
DR592	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTAP GFTSNSCGMDWYRQAPGKEREFVS SISTDGTTGYADSVKGRFTISKDKAK DTVYLQMNSLKPEDTGMYSCKTKD GTIATMELCDFGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:3)	FTSNSCGMD (SEQ ID NO:11)	SISTDGTT GYADSVK G (SEQ ID NO:12)	KDGTIATME LCDFGY (SEQ ID NO:13)
DR593	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAAS GYPYSNGYMGWFRQAPGKEREGV ATIYTGDGRTYYADSVKGRFTISRD NAKNTVDLQMSSLKPEDTAMYYCA ARAAPLYSSGSPLTRARYNVWGQG TQVTVSS (SEQ ID NO:4)	YPYSNGYMG (SEQ ID NO:14)	TIYTGDGR TYYADSV KG (SEQ ID NO:15)	RAAPLYSSG SPLTRARYN V (SEQ ID NO:16)
DR594	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVAS ASTYCTYDMHWYRQAPGKREFVS AIDSDGTTRYADSVKGRFTISQGTA KNTVYLQMNSLQPEDTAMYYCKTV CVVGSRWSDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:5)	STYCTYDMH (SEQ ID NO:17)	AIDSDGTT RYADSVK G (SEQ ID NO:18)	VCVVGSRW SDY (SEQ ID NO:19)
DR595	QVQLQESGGGSVQAGGSLTLSCAAS EYAYSTCNMGWYRQAPGKERELVS AFISDGSTYYADSVKGRFTITRDNA KNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCSANC YRRLRNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:6)	YAYSTCNMG (SEQ ID NO:20)	AFISDGST YYADSVK G (SEQ ID NO:21)	NCYRRLRN Y (SEQ ID NO:22)
DR596	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTAS GLTFDDSVMGWFRQAPGKGREAVS CISSSGANAFYADSVKGRFTISRDNA KNTLYLQMNSLKPEDTATYYCKRG HACAGYYPIPYDDYWGQGTQVTVS S (SEQ ID NO:7)	LTFDDSVMG (SEQ ID NO:23)	CISSSGAN AFYADSV KG (SEQ ID NO:24)	GHACAGYY PIPYDDY (SEQ ID NO:25)

[0021]

[0022] 일부 실시양태에서, CDR의 상기 세트는 인간화 VHH 프레임워크에 혼입되어 "인간화" sdAb gp130 결합 분자를 제공한다.

[0023] 본 개시내용은 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 제조를 위한 화학적 또는 재조합 과정의 방법을 추가로 제공한다.

[0024] 본 개시내용은 gp130 결합 분자를 코딩하는 핵산을 추가로 제공한다. 하기 표 2는 본원에 기재된 바와 같은 gp130 결합 분자를 코딩하는 DNA 서열의 예를 제공한다.

표 2. 표 1의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	서열
DR591	CAGGTGCAACTTCAGGAGTCCGGCGGTGGCAGTGTGCAGGCCGGAGGCTC TCTCCGCCTCTCTTGCACAGCCTCCGGTGCCATCGCCTCCGGCTACATTGA CTCTAGGTGGTGTATGGCCTGGTTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGAGAGAG AGGGCGTCGCGGCAATTTGGCCGGGTGGGGGCCTGACAGTGTACGCCGAT TCTGTCAAGGGTCGCTTTACCATCAGCCGCGACCATGCGAAAAACACCCT GTACCTTCAGATGAACAATCTCAAGCCAGAGGATACCGCTATGTATTACT GCGCAGCGGGCAGCCCTCGCATGTGTCCTTCCCTGGAGTTTGGCTTCGATT ACTGGGGACAGGGTACTCAGGTGACCGTCAGCTCT (SEQ ID NO:222)
DR592	CAAGTGCAGTTGCAGGAGAGCGGTGGGGGTAGCGTCCAGGCCGGGGGCT CTCTTCGGCTGTCCTGTACTGCACCGGGATTCACCAGTAACTCATGCGGCA TGGACTGGTATCGGCAGGCACCGGGCAAGGAACGCGAGTTCGTGTCCAGT ATCTCTACAGATGGCACCACTGGTTACGCTGACTCCGTGAAAGGCCGGTTC ACCATCTCAAAAGATAAGGCAAAGGATACTGTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGAAGCCGGAGGACACAGGAATGTATAGCTGTAAGACCAAGGATGGC ACGATTGCCACAATGGAGCTTTGCGATTTCGGATACTGGGGGCAAGGCAC CCAGGTGACCGTGTCTTCC (SEQ ID NO:223)
DR593	CAGGTGCAACTCCAAGAGAGCGGAGGTGGCAGTGTTCAGGCCGGGGGCA GCCTGCGCCTCAGCTGTGCAGCTTCCGGGTATCCCTACTCCAATGGCTACA TGGGCTGGTTCCGCCAAGCGCCCGGCAAGGAGAGAGAGGGTGTCGCAACC ATTTATACCGGCGACGGAAGGACTTATTACGCGGATTCCGTCAAGGGCCG CTTTACTATCTCTCGCGATAACGCTAAGAATACCGTGGATCTCCAGATGTC CTCTCTCAAGCCCGAGGACACCGCTATGTATTACTGCGCCGCTAGGGCTGC ACCCCTTTATAGCTCTGGATCACCGCTGACACGCGCAAGGTACAATGTGTG GGGACAGGGAACGCAAGTGACGGTGTCCTCC (SEQ ID NO:224)
DR594	CAGGTACAGCTTCAGGAGTCCGGGGGAGGCAGCGTGCAGGCAGGTGGCTC CCTGCGCCTGTCTTGCGTCGCTAGTGCCAGCACCTACTGCACCTACGACAT GCACTGGTATCGTCAAGCGCCCGGAAAGGGCCGTGAGTTCGTCTCTGCCA TCGACAGCGACGGCACCACACGGTACGCTGACTCCGTCAAGGGCAGGTTC ACTATTTCTCAGGGCACCGCCAAGAACACTGTGTACCTCCAGATGAACAG TCTCCAGCCTGAGGACACCGCAATGTATTACTGTAAGACTGTGTGCGTCGT GGGCTCTCGGTGGTCAGATTACTGGGGACAGGGTACTCAGGTAACTGTTA GCTCC (SEQ ID NO:225)
DR595	CAGGTGCAACTCCAGGAGAGCGGAGGCGGTTCCGTGCAGGCTGGGGGTA GCCTCACTCTCTCCTGTGCAGCTTCCGAATATGCGTATAGCACTTGCAATA TGGGGTGGTATCGCCAGGCCCCCGGTAAAGAGCGTGAGCTGGTGTCCGCT TTCATTTCTGACGGATCAACTTATTACGCAGATAGCGTAAAGGGACGCTTC ACAATTACACGGGATAATGCCAAGAATACAGTGTACTTGCAGATGAACAG TCTGAAGCCTGAGGACACTGCCATCTACTATTGCAGTGCGAACTGCTACCG TAGGCTGAGGAATTACTGGGGTCAAGGTACACAGGTAACTGTCTCCTCT (SEQ ID NO:226)
DR596	CAGGTGCAGTTGCAGGAGTCCGGCGGTGGACTGGTTCAGCCAGGTGGGTC TCTGCGCCTCTCCTGTACCGCTAGTGGACTGACCTTTGATGACAGCGTCAT GGGATGGTTCCGTCAGGCCCCTGGGAAGGGTCGCGAGGCCGTTTCCTGTA TCTCCTCTAGCGGAGCCAATGCCTTCTACGCGGACTCTGTGAAAGGCCGCT TTACTATCAGTCGCGATAACGCTAAGAATACCCTGTACCTTCAGATGAACA GCCTCAAGCCCGAGGATACAGCAACTTACTATTGTAAGCGCGGACATGCC TGCGCAGGCTATTACCCTATCCCCTATGACGATTACTGGGGTCAAGGCACC CAGGTCACGGTGAGCAGC (SEQ ID NO:227)

[0025]

[0026]

[0027] 일부 실시양태에서, ILRb는 뮤린 gp130이다.

[0028] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 마우스 또는 뮤린 gp130 (mgp130)의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하거나 또는 인간 및 마우스 gp130 둘 다의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 단일 도메인 항체 (sdAb)를 포함한다.

[0029] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 sdAb이고, sdAb는 하기 표 3의 행에 제시된 바와 같은 CDR1, CDR2 및

CDR3에 상응하는 CDR의 세트를 포함한다.

[0030] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 하기 표 3의 행에 기재된 바와 같은 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하며, 여기서 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 독립적으로 적어도 90% (예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 서열 동일성을 포함하거나, 또는 하기 표 3의 행에 기재된 서열에 대해 0, 1, 2 또는 3개의 아미노산 변화, 임의로 보존적 아미노산 변화를 가질 수 있다.

[0031] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 하기 표 3에 제시된 바와 같은 서열식별번호: 26-74 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열에 대해 적어도 80%, 대안적으로 적어도 85%, 대안적으로 적어도 90%, 대안적으로 적어도 95%, 대안적으로 적어도 98%, 대안적으로 적어도 99% 동일성 (또는 임의로 보존된 치환인 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산을 제외하고는 동일함) 또는 100% 동일성을 갖는 단일 도메인 항체 (sdAb)로 이루어지거나, 임의로 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 임의로 그를 포함한다.

표 3

명칭	VHH 서열	CDR1	CDR2	CDR3
mgp130_VHH1	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVISGFTYRQTFMGWFRQVLGKEREGVAAISTGGGSTVYADSVKGRFTISQDSSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSVSINRGLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 26)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 75)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 76)	STVITSVSINRGLYQY (SEQ ID NO: 77)
mgp130_VHH2	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAISGFTYRQTFMGWFRQVVGKEREGVAAISTGGGSTVYADSVKGRFTISQDSSKDTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSESINRNLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 27)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 78)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 79)	STVITSESINRNLYQY (SEQ ID NO: 80)
mgp130_VHH3	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSTYWIYWVRQAPGKGPEWVSTVSRSGGTTYYADSVNGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDAAVYYCLASVSNLGWPPVRAPSPTGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 28)	FTLSTYWIY (SEQ ID NO: 81)	TVSRSGGTTYYADSVNG (SEQ ID NO: 82)	SVSNLGWPPVRAPSP (SEQ ID NO: 83)
mgp130_VHH4	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGAGTYYTDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYCAKHVTGDYDPSLRHGYNVWSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 29)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 84)	AINSGGAGTYYTDSVKG (SEQ ID NO: 85)	HVTGDYDPSLRHGYNV (SEQ ID NO: 86)

[0032]

[0033]

표 3

명칭	VHH 서열	CDR1	CDR2	CDR3
mgp130_VHH5	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVISGFTYRQTFMGWFRQVVGKEREGVAAISTGGGSTIYADSVKGRFTISQDSSKDTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSESINRNLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 30)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 87)	AISTGGGSTIYADSVKG (SEQ ID NO: 88)	STVITSESINRNLYQY (SEQ ID NO: 89)
mgp130_VHH6	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSTYWMYWVRQAPGKGPEWVSAVSRGGFNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCMSSVSFYGWPPDRVPSPTGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 31)	FTLSTYWMY (SEQ ID NO: 90)	AVSRGGFNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 91)	SVSFYGWPPDRVPSP (SEQ ID NO: 92)
mgp130_VHH7	QVQLQESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGAGTYYTDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYCAKHVTGDYDPSLRYGYNVWSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 32)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 93)	AINSGGAGTYYTDSVKG (SEQ ID NO: 94)	HVTGDYDPSLRYGYNV (SEQ ID NO: 95)
mgp130_VHH8	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVISGFTYRPTFMGWFRQVLGKEREGVAAITTGGGSTVYADSVKGRFTISQDSSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAATTVITSVSINRNLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 33)	FTYRPTFMG (SEQ ID NO: 96)	AITTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 97)	TTVITSVSINRNLYQY (SEQ ID NO: 98)
mgp130_VHH9	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGISGFTYRPTFMGWFRQVLGKEREGVAAISTGGGSSVYADSVKGRFTVSQDSSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSVSINRGLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 34)	FTYRPTFMG (SEQ ID NO: 99)	AISTGGGSSVYADSVKG (SEQ ID NO: 100)	STVITSVSINRGLYQY (SEQ ID NO: 101)

[0034]

표 3

명칭	VHH 서열	CDR1	CDR2	CDR3
mgp130_VHH10	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFRNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLRLHSLKTEDTAMYYCAKHVTGDYDPSLRYEYNYWSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 35)	FTFRNYAMS (SEQ ID NO: 102)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 103)	HVTGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 104)
mgp130_VHH11	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKHVTGDYDPSLRYEYNYWSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 36)	FTFRNYAMS (SEQ ID NO: 105)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 106)	HVTGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 107)
mgp130_VHH12	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYCCAKHVTGDYDPSLRYGYNCWGPGTQVTVSS (SEQ ID NO: 37)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 108)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 109)	HVTGDYDPSLRYGYNC (SEQ ID NO: 110)
mgp130_VHH13	QVQLQESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYDMSWVRQAPGKGLEWVSTINYSGSSTYYVDSVLGRFTIARDNAKNTLYLQMNNLQTEDTAVYYCASVKERRSNGHPIVFGDRGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 38)	FTFSTYDMS (SEQ ID NO: 111)	TINYSGSSTYYVDSVLG (SEQ ID NO: 112)	VKERRSNGHPIVFGD (SEQ ID NO: 113)
mgp130_VHH14	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVISGFTYKQTFMGWFRQVPGKEREGVAAISTGGGSTVYADSVKGRFTISQDSSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSVSINRGLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 39)	FTYKQTFMG (SEQ ID NO: 114)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 115)	STVITSVSINRGLYQ (SEQ ID NO: 116)

[0035]

표 3

명칭	VHH 서열	CDR1	CDR2	CDR3
mgp130_VHH15	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVISGFTYRQTFMGWFRQVVGKEREGVAAISTGGGSTVYADSVKGRFTISQDSSKDTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSESIYRNLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 40)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 117)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 118)	STVITSESIYRNLYQY (SEQ ID NO: 119)
mgp130_VHH16	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCAKHVTGDYDPSLRYEYNYWSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 41)	FTFRNYAMS (SEQ ID NO: 120)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 121)	HVTGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 122)
mgp130_VHH17	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYCAKHVTGDYDPSLRYEYAYWSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 42)	FTFRNYAMS (SEQ ID NO: 123)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 124)	HVTGDYDPSLRYEYAY (SEQ ID NO: 125)
mgp130_VHH18	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGGSTYYADSVKARFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYCAKHVTGDYDPSLRYDYNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 43)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 126)	AINSGGGSTYYADSVKA (SEQ ID NO: 127)	HVTGDYDPSLRYDYNY (SEQ ID NO: 128)
mgp130_VHH19	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGISGFTYRPTFMGWFRQVLGKEREGVAAISTGGGSSVYADSVKGRFTVSQDSSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSVSINRALYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 44)	FTYRPTFMG (SEQ ID NO: 129)	AISTGGGSSVYADSVKG (SEQ ID NO: 130)	STVITSVSINRALYQY (SEQ ID NO: 131)

표 3

명칭	VHH 서열	CDR1	CDR2	CDR3
mgp130_VHH20	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAVSWVRQAPGKGLEWVSTINSGGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYCTKHVTGDYDPSLRYEYNVWSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 45)	FTFSSYAVS (SEQ ID NO: 132)	TINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 133)	HVTGDYDPSLRYEYNV (SEQ ID NO: 134)
mgp130_VHH21	QVQLQESGGGSVQAGGSLRVSCQISGFTYRQTFMGWFRQVPGKEREGVAAISTGGGSTVYADSVKGRFTISQDSSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSPSINRNLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 46)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 135)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 136)	STVITSPSINRNLYQY (SEQ ID NO: 137)
mgp130_VHH22	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYAMKWVRQAPGKGLEWVSSISGGGGATYYADSVKGRFTISRDNTKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAAQNLDYRGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 47)	FTFSNYAMK (SEQ ID NO: 138)	SISGGGGATYYADSVKG (SEQ ID NO: 139)	QNLDY (SEQ ID NO: 140)
mgp130_VHH23	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFNSAHMKWERQPPGKGLEWVSFITPGGASTGYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCATGGLRGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 48)	FTFNSAHMK (SEQ ID NO: 141)	FITPGGASTGYADSVKG (SEQ ID NO: 142)	GGL (SEQ ID NO: 143)
mgp130_VHH24	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVISGFTYRPTFMGWFRQVLGKEREGVAAITTGGGSTLYADSVKGRFTISQDSSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAATTVITSVSINRNLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 49)	FTYRPTFMG (SEQ ID NO: 144)	AITTGGGSTLYADSVKG (SEQ ID NO: 145)	TTVITSVSINRNLYQY (SEQ ID NO: 146)

[0036]

[0037]

표 3

명칭	VHH 서열	CDR1	CDR2	CDR3
mgp130_VHH25	QVQLQESGGGSVQAGG SLRLSCVISGFTYKQTF MGWFRQVPGKEREGVA AISTGGGSTVYADSVKG RFTISQDSSKNTVYLEM NGLKLEDTGMYYCAAS TVITSVTINRGLYQYWG QGTQVTVSS (SEQ ID NO: 50)	FTYKQTFMG (SEQ ID NO: 147)	AISTGGGSTVYA DSVKG (SEQ ID NO: 148)	STVITSVTINR GLYQY (SEQ ID NO: 149)
mgp130_VHH26	QVQLQESGGGSVQAGG SLRLSCVISGFVYKQTF MGWFRQVPGKEREGVA AISTGGGSTVYADSVKG RFTISQDSSKNTVYLEM NGLKLEDTGMYYCAAS TVITSVSINRGLYQYWG QGTQVTVSS (SEQ ID NO: 51)	FVYKQTFMG (SEQ ID NO: 150)	AISTGGGSTVYA DSVKG (SEQ ID NO: 151)	STVITSVSINR GLYQY (SEQ ID NO: 152)
mgp130_VHH27	QVQLQESGGGSVQAGG SLRVSCVISGFTYRQTF MGWFRQVPGKEREGVA AISTGGGSTVYADSVKG RFTISQDSSKNTVYLEM NGLKLEDTGMYYCAAS TVITSVSINRGLYQYWG QGTQVTVSS (SEQ ID NO: 52)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 153)	AISTGGGSTVYA DSVKG (SEQ ID NO: 154)	STVITSVSINR GLYQY (SEQ ID NO: 155)
mgp130_VHH28	QVQLQESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWV SAINSGGGSTYYADSVK GRFTISRDNAKSTLYLQ LNSLKTEDTAMYYCTK HVTGDYDPSLRYEYNY WSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 53)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 156)	AINSGGGSTYYA DSVKG (SEQ ID NO: 157)	HVTGDYDPS LRYEYNY (SEQ ID NO: 158)
mgp130_VHH29	QVQLQESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWV SAINSGGASTYYADSVK GRFTISRDNAKNTLYLQ LNSLKTEDTAMYCCAK HVTGDYDPSLRYEYNC WGPGTQVTVSS (SEQ ID NO: 54)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 159)	AINSGGASTYYA DSVKG (SEQ ID NO: 160)	HVTGDYDPS LRYEYNC (SEQ ID NO: 161)

[0038]

표 3

명칭	VHH 서열	CDR1	CDR2	CDR3
mgp130_VHH30	QVQLQESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWV SAINSGGGSTYYADSVK GRFTISRDNAKNTLYLQ LNSLKTEDTAMYYCAK HVTGDYDPSLRYEYNY WSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 55)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 162)	AINSGGGSTYYA DSVKG (SEQ ID NO: 163)	HVTGDYDPS LRYEYNY (SEQ ID NO: 164)
mgp130_VHH31	QVQLQESGGGSVQAGG SLRLSCVISGFTYRQTF MGWFRQVVGKEREGV AAISTGGGSTVYADSVK GRFTISQDSSKDTVYLE MNGLKLEDTGMYYCA ASTVITSESINRNLYQY WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 56)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 165)	AISTGGGSTVYA DSVKG (SEQ ID NO: 166)	STVITSESINR NLYQY (SEQ ID NO: 167)
mgp130_VHH32	QVQLQESGGGSVQAGG SLRVSCVVSGFTYRQTF MGWFRQVPGKEREGVA AISTGGGSTVYADSVKG RFTISQDSSKNTVYLEM NGLKLEDTGMYYCAAS TVITSVSINRNLYQYWG QGTQVTVSS (SEQ ID NO: 57)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 168)	AISTGGGSTVYA DSVKG (SEQ ID NO: 169)	STVITSVSINR NLYQY (SEQ ID NO: 170)
mgp130_VHH33	QVQLQESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWV SAINSGGGSTYYADSVK GRFTISRDNAKNTMYLQ LNSLKTEDTAMYYCAK HVAGDYDPSLRYEWHV WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 58)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 171)	AINSGGGSTYYA DSVKG (SEQ ID NO: 172)	HVAGDYDPS LRYEWHV (SEQ ID NO: 173)
mgp130_VHH34	QVQLQESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFRSYA MSWVRQAPGKGLEWV SAINSGGGSTYYADSVK ARFTISRDNAKNTLYLQ LNSLKTEDTAMYYCAK HVTGDYDPSLRYEYNY WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 59)	FTFRSYAMS (SEQ ID NO: 174)	AINSGGGSTYYA DSVKA (SEQ ID NO: 175)	HVTGDYDPS LRYEYNY (SEQ ID NO: 176)

[0039]

표 3

명칭	VHH 서열	CDR1	CDR2	CDR3
mgp130_VHH35	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYCAKHITGDYDPSLRYEYNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 60)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 177)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 178)	HITGDYDPSLRYEYNY (SEQ ID NO: 179)
mgp130_VHH36	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVISGFTYRQTFMGWFRQVVGKEREGVAAISTGGGSMVYADSVKGRFTISQDSSKDTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSESINRNLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 61)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 180)	AISTGGGSMVYADSVKG (SEQ ID NO: 181)	STVITSESINRNLYQY (SEQ ID NO: 182)
mgp130_VHH37	QVQLQESGGGPVQAGGSLRLSCVISGFTYRQTFMGWFRQVPGKEREGVAAISTGGGSTVYADSVKGRFTISQDSSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSESINRGLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 62)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 183)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 184)	STVITSESINRGLYQY (SEQ ID NO: 185)
mgp130_VHH38	QVQLQESGGGSVQAGGFLRLSCAFSGYTGCMGWFRQGPGQEREGVASINDGGSLTYADSVKGRFTISKDNAKKTLDLQMNTLKPEDTAMYYCAASLSYCLNPTLRVDGYNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 63)	YTGCMG (SEQ ID NO: 186)	SINDGGSLTYADSVKG (SEQ ID NO: 187)	SLSYCLNPTLRVDGYNY (SEQ ID NO: 188)
mgp130_VHH39	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVISGLTYKQTFMGWFRQVPGKEREGVAAISTGGGSTVYADSVKGRFTISQDNSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSVSINRYLYQWWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 64)	LTYKQTFMG (SEQ ID NO: 189)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 190)	STVITSVSINRYLYQW (SEQ ID NO: 191)

표 3

명칭	VHH 서열	CDR1	CDR2	CDR3
mgp130_VHH40	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGVEWVSAINSGGSVFYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLSSLKTEDTAMYYCAKHVTGDYDPSLRYGYNVWSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 65)	FTFSNYAMS (SEQ ID NO: 192)	AINSGGSVFYADSVKG (SEQ ID NO: 193)	HVTGDYDPSLRYGYNV (SEQ ID NO: 194)
mgp130_VHH41	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCGISGFTYRPTFMGWFRQVLGKEREGVAAISTGGGSTVYADSVKGRFTISQDSSKDTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSESINRNLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 66)	FTYRPTFMG (SEQ ID NO: 195)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 196)	STVITSESINRNLYQY (SEQ ID NO: 197)
mgp130_VHH42	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYCAKHVTGDYDPSLRYGYNVWSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 67)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 198)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 199)	HVTGDYDPSLRYGYNV (SEQ ID NO: 200)
mgp130_VHH43	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINLGGDTTYYTDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYYCAKHVTGDYDPSLRYEYGYWSQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 68)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 201)	AINLGGDTTYYTDSVKG (SEQ ID NO: 202)	HVTGDYDPSLRYEYGY (SEQ ID NO: 203)
mgp130_VHH44	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFNSAHLKWERQPPGKGLEWVSFITNGGASTGYADSVKGRFTISRDDAKNTLYLQMNNLKTEDTAVYYCATGGLRGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 69)	FTFNSAHLK (SEQ ID NO: 204)	FITNGGASTGYADSVKG (SEQ ID NO: 205)	GGL (SEQ ID NO: 206)

[0040]

표 3

명칭	VHH 서열	CDR1	CDR2	CDR3
mgp130_VHH45	QVQLQESGGGSVQAGGSLRVSCVISGFTYRQTFMGWFRQVPGKEREGVAAISTGGGSTIYANSVKGRFTISQDSSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSVSINRGLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 70)	FTYRQTFMG (SEQ ID NO: 207)	AISTGGGSTIYANSVKG (SEQ ID NO: 208)	STVITSVSINRGLYQY (SEQ ID NO: 209)
mgp130_VHH46	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINSGGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNSLKTEDTAMYCCAKHITGDYDPSLRYEYNCWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 71)	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 210)	AINSGGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 211)	HITGDYDPSLRYEYNC (SEQ ID NO: 212)
mgp130_VHH47	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVISGFTYKQTFMGWFRQVPGKEREGVAAISTGGGNTVYADSVKGRFTISQDSSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSVTVNRGLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 72)	FTYKQTFMG (SEQ ID NO: 213)	AISTGGGNTVYADSVKG (SEQ ID NO: 214)	STVITSVTVNRGLYQY (SEQ ID NO: 215)
mgp130_VHH48	QVQLQESGGALVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMKWVRQAPGKGLEWVSSISGGGGATYYADSVKGRFTISRDNTNDTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAAQNLDYRGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 73)	FTFSYYAMK (SEQ ID NO: 216)	SISGGGGATYYADSVKG (SEQ ID NO: 217)	QNLDY (SEQ ID NO:218)
mgp130_VHH49	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCVISGFTYKQTFMGWFRQVPGKEREGVAAISTGGGSTVYADSVKGRFTISQESSKNTVYLEMNGLKLEDTGMYYCAASTVITSVTINRGLYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 74)	FTYKQTFMG (SEQ ID NO: 219)	AISTGGGSTVYADSVKG (SEQ ID NO: 220)	STVITSVTINRGLYQY (SEQ ID NO: 221)

[0041]

[0042] 일부 실시양태에서, CDR의 상기 세트는 인간화 VHH 프레임워크에 혼입되어 "인간화" sdAb gp130 결합 분자를 제공한다.

[0043] 본 개시내용은 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 제조를 위한 화학적 또는 재조합 과정의 방법을 추가로 제공한다.

[0044] 본 개시내용은 gp130 결합 분자를 코딩하는 핵산을 추가로 제공한다. 하기 표 4는 상기 표 3에 기재된 바와 같은 hgp130 결합 분자를 코딩하는 DNA 서열의 예를 제공한다.

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH1	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGGGCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	228
mgp130_VHH2	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCATCAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG GTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGGACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGAGAGCAT CAACAGGAACCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	229
mgp130_VHH3	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCCTGAGCACCTACTGGATCTACTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCCCGAGTGGGTGAGCACCGTGAGCAGGA GCGGCGGCACCACCTACTACGCCGACAGCGTGAACGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCGTGTAC CTGCAGATGAACAACCTGAAGCCCGAGGACGCCGCCGTGT ACTACTGCCTGGCCAGCGTGAGCAACCTGGGCTGGCCCCC CGTGAGGGCCCCCAGCCCCACCGGCCAGGGCACCCAGGTG ACCGTGAGCAGC	230
mgp130_VHH4	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGCCGGCACCTACTACACCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGCACGGCTACAACGTGTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	231

[0045]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH5	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG GTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCATCTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGGACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGAGAGCAT CAACAGGAACCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	232
mgp130_VHH6	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCCTGAGCACCTACTGGATGTACTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCCCGAGTGGGTGAGCGCCGTGAGCAGGG GCGGCTTCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCGTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCATGAGCAGCGTGAGCTTCTACGGCTGGCCCCC CGACAGGGTGCCCAGCCCCACCGGCCAGGGCACCCAGGTG ACCGTGAGCAGC	233
mgp130_VHH7	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGAGAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGCCGGCACCTACTACACCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGGCTACAACGTGTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	234
mgp130_VHH8	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCCCACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCACCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCACCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGAACCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	235

[0046]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH9	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGGCATCAGCGGCTT CACCTACAGGCCCACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCAGCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCGTGAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGGGCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	236237
mgp130_VHH10	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCACCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGGAACTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGAGGCTGCACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACAACTACTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	238
mgp130_VHH11	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGGAACTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCACCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACAACTACTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	239
mgp130_VHH12	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTGCTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGGCTACAACTGCTGGGGCCCCGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	240

[0047]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH13	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCACCTACGACATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCACCATCAACTACA GCGGCAGCAGCACCTACTACGTGGACAGCGTGCTGGGCAG GTTCACCATCGCCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAACCTGCAGACCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCGCCAGCGTGAAGGAGAGGAGGAGCAACGGCCA CCCCATCGTGTTCGGCGACAGGGGCCAGGGCACCCAGGTG ACCGTGAGCAGC	241
mgp130_VHH14	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAAGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGGGCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	242
mgp130_VHH15	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG GTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGGACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGAGAGCAT CTACAGGAACCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	243
mgp130_VHH16	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGGAACTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACAACTACTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	244

[0048]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH17	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGGAACTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACGCCTACTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	245
mgp130_VHH18	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGCCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGACTACAACTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	246
mgp130_VHH19	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGGCATCAGCGGCTT CACCTACAGGCCCACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCAGCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCGTGAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGGCCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	247
mgp130_VHH20	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCGTGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCACCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCACCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACAACGTGTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	248

[0049]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH21	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGGTGAGCTGCCAGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCCCCAGCAT CAACAGGAACCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	249
mgp130_VHH22	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGTGAGCGGCTT CACCTTCAGCAACTACGCCATGAAGTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCGGCG GCGGCGGCGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACACCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCGCCGCCCAGAACCTGGACTACAGGGGCCAGGG CACCCAGGTGACCGTGAGCAGC	250
mgp130_VHH23	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCACCGCCAGCGGCTT CACCTTCAACAGCGCCCACATGAAGTGGGAGAGGCAGCCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCTTCATCACCCCCG GCGGCGCCAGCACCGGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAACCTGAAGACCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCGCCACCGGCGGCCTGAGGGGCCAGGGCACCCA GGTGACCGTGAGCAGC	251
mgp130_VHH24	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCCCACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCACCACCG GCGGCGGCAGCACCCTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCACCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGAACCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	252

[0050]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH25	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAAGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGACCAT CAACAGGGGCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	253
mgp130_VHH26	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CGTGTACAAGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGGGCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	254
mgp130_VHH27	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGGTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGGGCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	255
mgp130_VHH28	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAGCACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCACCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACAACTACTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	256

[0051]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH29	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGCCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTGCTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACAACTGCTGGGGCCCCGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	257
mgp130_VHH30	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACAACTACTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	258
mgp130_VHH31	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG GTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGGACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGAGAGCAT CAACAGGAACCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	259
mgp130_VHH32	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGGTGAGCTGCGTGGTGAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGAACCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	260

[0052]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH33	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCATGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGGCCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTGGCACGTGTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	261
mgp130_VHH34	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGGAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGCCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACAACTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	262
mgp130_VHH35	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACATCACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACAACTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	263
mgp130_VHH36	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG GTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCATGGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGGACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGAGAGCAT CAACAGGAACCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	264

[0053]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH37	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCCCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGAGAGCAT CAACAGGGGCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	265
mgp130_VHH38	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCTTCCTGAGGCTGAGCTGCGCCTTCAGCGGCTA CACCGGCTGCATGGGCTGGTTCAGGCAGGGCCCCGGCCAG GAGAGGGAGGGCGTGGCCAGCATCAACGACGGCGGCAGCC TGACCTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAG CAAGGACAACGCCAAGAAGACCCTGGACCTGCAGATGAAC ACCCTGAAGCCCGAGGACACCGCCATGTACTACTGCGCCG CCAGCCTGAGCTACTGCCTGAACCCCACCCTGAGGGTGGA CGGCTACAACTACTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACCGTG AGCAGC	266
mgp130_VHH39	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCCT GACCTACAAGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAACAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGTACCTGTACCAGTGGTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	267
mgp130_VHH40	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAACTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCGTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCAGCGTGTTCTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTT CACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTACCTG CAGCTGAGCAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGTACT ACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAGCCT GAGGTACGGCTACAACGTGTGGAGCCAGGGCACCCAGGTG ACCGTGAGCAGC	268

[0054]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH41	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGGCATCAGCGGCTT CACCTACAGGCCCACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CTGGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGGACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGAGAGCAT CAACAGGAACCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	269
mgp130_VHH42	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGGCTACAACGTGTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	270
mgp130_VHH43	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACCTGG GCGGCGACACCACCTACTACACCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTACTGCGCCAAGCACGTGACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACGGCTACTGGAGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	271
mgp130_VHH44	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCACCGCCAGCGGCTT CACCTTCAACAGCGCCCACCTGAAGTGGGAGAGGCAGCCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCTTCATCACCAACG GCGGCGCCAGCACCGGCTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACGACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAACCTGAAGACCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCGCCACCGGCGGCCTGAGGGGCCAGGGCACCCA GGTGACCGTGAGCAGC	272

[0055]

표 4. 표 3의 VHH를 코딩하는 DNA 서열

명칭	DNA 서열	SEQ ID NO.
mgp130_VHH45	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGGTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAGGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCATCTACGCCAACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGAGCAT CAACAGGGGCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	273
mgp130_VHH46	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAACAGCG GCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGCTGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCATGT ACTGCTGCGCCAAGCACATCACCGGCGACTACGACCCCAG CCTGAGGTACGAGTACAACTGCTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	274
mgp130_VHH47	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAAGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAACACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGACAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGACCGT GAACAGGGGCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	275
mgp130_VHH48	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGCCCTGGTGCAGC CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCTACTACGCCATGAAGTGGGTGAGGCAGGCC CCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAGCATCAGCGGCG GCGGCGGCGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACACCAACGACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGCGCCGCCCAGAACCTGGACTACAGGGGCCAGGG CACCCAGGTGACCGTGAGCAGC	276
mgp130_VHH49	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGCAGCGTGCAGG CCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGTGATCAGCGGCTT CACCTACAAGCAGACCTTCATGGGCTGGTTCAGGCAGGTG CCCGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGGCCGCCATCAGCACCG GCGGCGGCAGCACCGTGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCCAGGAGAGCAGCAAGAACACCGTGTAC CTGGAGATGAACGGCCTGAAGCTGGAGGACACCGGCATGT ACTACTGCGCCGCCAGCACCGTGATCACCAGCGTGACCAT CAACAGGGGCCTGTACCAGTACTGGGGCCAGGGCACCCAG GTGACCGTGAGCAGC	277

[0056]

[0057] 본 개시내용은 본 개시내용의 gp130 결합 분자 또는 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 CDR을 코딩하는 핵산을 포함하는 재조합 바이러스 및 비-바이러스 벡터를 추가로 제공한다.

[0058] 본 개시내용은 본 개시내용의 gp130 결합 분자 또는 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 CDR의 핵산을 포함하는 재조합 바이러스 및 비-바이러스 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 제공한다.

[0059] 본 개시내용은 본 개시내용의 gp130 결합 분자 또는 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 CDR의 핵산을 포함하는 재조합 바이러스 및 비-바이러스 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 제공한다.

[0060] 본 개시내용은 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 핵산을 포함하는 재조합 바이러스 및 비-바이러스 벡터를 포함하는 제약 제제, 및 포유동물 대상체에서 질환, 장애 또는 상태의 치료 또는 예방에서의 그의 사용 방법을 추가로 제공한다.

[0061] 본 개시내용은 본 개시내용의 gp130 결합 분자를 포함하는 키트를 추가로 제공한다.

[0062] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 gp130 수용체를 발현하는 세포에 치료제를 표적화 전달하기 위한 구축물을 제공하며, 여기서 gp130 결합 분자는 임의로 화학적 또는 폴리펩티드 링커를 통해 1종 이상의 치료제에 접합된다. 본 개시내용은 치료가 필요한 대상체에게 치료제에 접합된 gp130 결합 분자의 치료 유효량을 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 gp130의 발현과 연관된 질환의 치료에서

의 상기의 사용 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료를 받을 수 있는 질환은 gp130을 포함하는 수용체로부터의 신호전달과 연관된 질환, 장애 또는 상태이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 조절이상 T 세포 또는 B 세포 활성과 연관된 질환의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 염증성 및 자가면역 질환의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 gp130을 발현하는 세포에서의 조절이상 신호전달로부터 발생하는 이상 세포 활성과 연관된 신생물성 질환의 치료에 유용하다.

[0063] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 gp130 수용체를 발현하는 세포의 확인을 위한 구축물을 제공하며, 여기서 gp130 결합 분자는 임의로 화학적 또는 폴리펩티드 링커를 통해 1종 이상의 영상화제에 접합된다. 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에게 영상화제에 접합된 gp130 결합 분자의 유효량을 투여하고, gp130 결합 분자에 접합된 영상화제의 존재에 대해 대상체를 평가하는 것을 포함하는, 대상체에서 gp130 수용체를 발현하는 세포의 확인에 있어서 상기의 사용 방법을 추가로 제공한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 시험관내 및/또는 생체내에서 인터페론 감마의 활성을 억제하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 IFNgR1 결합 분자는 자가면역 질환의 치료에 유용하다. 본 개시내용은 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 gp130 결합 분자를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 자가면역 질환의 치료에서의 상기의 사용 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 단독으로 또는 1종 이상의 보충적 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료를 받을 수 있는 질환은 gp130을 포함하는 수용체로부터의 신호전달과 연관된 질환, 장애 또는 상태이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 조절이상 T 세포 또는 B 세포 활성과 연관된 질환의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 자가면역 질환의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 신생물성 질환의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 제약상 허용되는 제제로 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 본 개시내용의 gp130 결합 분자를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 바이러스 또는 비-바이러스 벡터를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함으로써 투여된다.

[0065] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 연장된 생체내 작용 지속기간을 위해 변형된 gp130 결합 분자를 제공하며, 여기서 gp130 결합 분자는 1종 이상의 담체 분자에 접합된다.

[0066] 본 개시내용은 gp130의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드 서열을 포함하는 gp130 결합 분자, 및 생물학적 샘플에서 gp130 세포를 발현하는 세포의 단리, 고갈 또는 풍부화에서의 그의 사용 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] **발명의 상세한 설명**

[0068] **도입**

[0069] 본 개시내용을 보다 용이하게 이해하기 위해, 특정 용어 및 어구는 하기에서 뿐만 아니라 명세서 전반에 걸쳐 정의된다. 본원에 제공된 정의는 비-제한적이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 알고 있는 지식을 고려하여 읽어야 한다.

[0070] 본 발명의 방법 및 조성물을 기재하기 전에, 본 개시내용은 기재된 특정한 방법 또는 조성물로 제한되지 않으며, 물론 그 자체로 달라질 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0071] 값의 범위가 제공되는 경우에, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 그 범위의 상한치와 하한치 사이에 하한치의 단위의 1/10까지의 각각의 사이 값이 또한 구체적으로 개시된 것으로 이해된다. 언급된 범위 내의 임의의 언급된 값 또는 사이 값과 그 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급된 값 또는 사이 값 사이의 각각의 더 작은 범위가 본 발명 내에 포괄된다. 이들 보다 작은 범위의 상한치 및 하한치는 독립적으로 범위 내에 포함되거나 배제될 수 있고, 더 작은 범위 내에 한계치 중 어느 하나가 포함되거나, 둘 다가 포함되지 않거나 또는 둘 다가 포함되는 경우의 각각의 범위가 또한 본 발명 내에 포괄되며, 언급된 범위 내의 임의의 구체적으로 배제된 한계치를 조건으로 한다. 언급된 범위가 한계치 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우에, 이들 포함된 한계치 중 하나 또는 둘 다를 배제하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0072] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 일부 잠재적 및 바람직한 방법 및 물질이 이제

기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물은 간행물이 인용된 것과 관련한 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0073] 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다는 것을 주목해야 한다. 따라서, 예를 들어 "세포"에 대한 언급은 복수의 이러한 세포를 포함하고, "펩티드"에 대한 언급은 1개 이상의 펩티드 및 그의 등가물, 예를 들어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 폴리펩티드 등에 대한 언급을 포함한다.

[0074] 본원에 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전의 그의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본원에서의 어떠한 것도 본 발명이 선행 발명에 의해 이러한 간행물에 선행할 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 추가로, 제공된 공개일은 실제 공개일과 상이할 수 있으며, 이는 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있다.

[0075] 본 개시내용 전반에 걸쳐 단일 문자 또는 3문자 코드에 따라 아미노산에 대한 언급이 이루어진다는 것이 인지될 것이다. 독자의 편의를 위해, 단일 및 3문자 아미노산 코드가 하기 표 5에 제공된다.

표 5. 아미노산 약어

단일 문자 약어	명칭	3-문자 약어
G	글리신	Gly
P	프롤린	Pro
A	알라닌	Ala
V	발린	Val
L	류신	Leu
I	이소류신	Ile
M	메티오닌	Met
C	시스테인	Cys
F	페닐알라닌	Phe
Y	티로신	Tyr
W	트립토판	Trp
H	히스티딘	His
K	리신	Lys
R	아르기닌	Arg
Q	글루타민	Gln
N	아스파라긴	Asn
E	글루탐산	Glu
D	아스파르트산	Asp
S	세린	Ser
T	트레오닌	Thr

[0076]

[0077] 분자 생물학에서의 표준 방법은 과학 문헌에 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.]; 및 박테리아 세포에서의 클로닝 및 DNA 돌연변이유발 (Vol. 1), 포유동물 세포 및 효모에서의 클로닝 (Vol. 2), 당접합체 및 단백질 발현 (Vol. 3), 및 생물정보학 (Vol. 4)을 기재하는 문헌 [Ausubel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y.] 참조). 과학 문헌은 면역침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리, 및 결정화, 뿐만 아니라 화학적 분석, 화학적 변형, 번역후 변형, 융합 단백질의 생성, 및 단백질의 글리코실화를 포함한 단백질 정제를 위한 방법을 기재한다 (예를 들어, 문헌 [Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vols. 1-2, John Wiley and Sons, Inc., NY] 참조).

[0078] **정의**

[0079] 달리 나타내지 않는 한, 하기 용어는 하기 제시된 의미를 갖는 것으로 의도된다. 다른 용어는 명세서 전반에 걸쳐 다른 곳에 정의된다.

[0080] 활성화시키다: 본원에 사용된 용어 "활성화시키다"는 리간드의 결합에 반응성인 수용체에 대한 효능제 리간드의 결합으로 인해 발생하는, 생물학적 효과를 다성분 신호전달 캐스케이드에 참여하는 것에 의해 및/또는 직접적으로 반영하는 수용체 또는 수용체 복합체와 관련하여 사용된다.

[0081] 활성: 본원에 사용된 용어 "활성"은 분자와 관련하여, 시험 시스템 (예를 들어 검정)에 대한 분자의 특성 또는 생물학적 또는 화학적 특성 (예를 들어 또 다른 분자에 대한 분자의 결합 정도) 또는 물질 또는 세포의 물리적 특성 (예를 들어 세포 막 전위의 변형)을 기재하기 위해 사용된다. 이러한 생물학적 기능의 예는 생물학적 작용제의 촉매 활성, 세포내 신호전달을 자극하는 능력, 유전자 발현, 세포 증식, 면역학적 활성, 예컨대 염증 반응을 조정하는 능력을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "활성"은 전형적으로 [촉매 활성]/[mg 단백질], [면역학적 활성]/[mg 단백질], 국제 활성 단위 (IU), [STAT5 인산화]/[mg 단백질], [증식]/[mg 단백질], 플라크 형성 단위 (pfu) 등과 같은 시험된 작용제의 단위당 생물학적 활성의 수준으로 표현된다. 본원에 사용된 용어 증식 활성은 신생물성 질환, 염증성 질환, 섬유증, 이형성증, 세포 형질전환, 전이 및 혈관신생에서 관찰되는 것과 같은 조절이상 세포 분열을 포함한, 세포 증식 및 복제를 촉진하는 활성을 지칭한다.

[0082] 투여하다/투여: 용어 "투여" 및 "투여하다"는 시험관내, 생체내 또는 생체외에서 대상체의 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체를 작용제 (예를 들어 gp130 결합 분자, gp130 결합 분자를 발현하는 조작된 세포, 화학요법제, 항체, 또는 상기 중 1종 이상을 포함하는 제약 제제)와 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체를 접촉시키는 작용을 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 작용제의 투여는 국소 투여, 혈관내 주사 (정맥내 또는 동맥내 주입 포함), 피내 주사, 피하 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 두개내 주사, 종양내 주사, 경피, 경점막, 이온영동 전달, 림프내 주사, 위내 주입, 전립선내 주사, 방광내 주입 (예를 들어, 방광), 흡입 (예를 들어, 건조-분말 흡입기를 포함한 호흡기 흡입기), 안내 주사, 복강내 주사, 병변내 주사, 난소내 주사, 뇌내 주입 또는 주사, 뇌실내 주사 (ICVI) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 다양한 관련 기술 분야에 인지된 방법을 통해 달성될 수 있다. 용어 "투여"는 세포, 조직 또는 기관에 대한 작용제의 접촉 뿐만 아니라 세포, 조직 또는 기관과 접촉하는 유체에 대한 작용제의 접촉을 포함한다.

[0083] 친화도: 본원에 사용된 용어 "친화도"는 제2 분자 (예를 들어, 수용체)에 대한 제1 분자 (예를 들어, 리간드)의 특이적 결합의 정도를 지칭하고, 평형 해리 상수 K_D, 분자와 그의 표적 사이의 해리 속도 상수 (k_{off}) 및 분자와 그의 표적 사이의 회합 속도 상수 (k_{on})의 비에 의해 측정된다.

[0084] 효능제: 본원에 사용된 용어 "효능제"는 제2 작용제 ("표적")에 특이적으로 결합하고 표적과 상호작용하여 표적의 활성화의 증가를 유발하거나 촉진하는 제1 작용제를 지칭한다. 일부 경우에, 효능제는 세포 활성화를 조정하거나, 활성화를 증진시키거나, 제2 작용제에 의한 활성화에 대해 세포를 감작화시키거나, 또는 세포 증식 또는 예컨대 아폽토시스에 의한 세포 주기 정지 또는 세포 사멸을 유발하는 경로를 유발할 수 있는 1종 이상의 유전자, 단백질, 리간드, 수용체, 생물학적 경로의 발현을 상향조절하는 수용체 단백질의 활성화제이다. 일부 실시양태에서, 효능제는 수용체에 결합하고 수용체 상태를 변경시켜 수용체의 내인성 리간드의 효과를 모방하는 생물학적 반응을 유발하는 작용제이다. 용어 "효능제"는 부분 효능제, 완전 효능제 및 초효능제를 포함한다. 효능제는 이러한 효능제가 연구 중인 수용체 또는 부분 효능제에 의해 유도된 실질적으로 완전한 생물학적 반응 (즉, 자연 발생 리간드/수용체 결합 상호작용과 연관된 반응)을 유도하는 경우에 "완전 효능제"로서 기재될 수 있다. "초효능제"는 표적 수용체에 대해 내인성 효능제보다 더 큰 최대 반응을 생성할 수 있고, 따라서 천연 리간드의 100% 초과의 활성을 갖는 효능제의 유형이다. 초효능제는 전형적으로, 대등한 검정에서 유사한 농도에서 평가되는 경우에 분자의 자연 발생 형태의 평가가능한 정량적 또는 정성적 파라미터에서 110% 초과, 대안적으로 120% 초과, 대안적으로 130% 초과, 대안적으로 140% 초과, 대안적으로 150% 초과, 대안적으로 160% 초과, 또는 대안적으로 170% 초과의 반응을 나타내는 합성 분자이다. 완전 효능제와 연관된 생물학적 효과는 부분 또는 초효능제의 생물학적 효과와 정도 및/또는 종류가 상이할 수 있다는 것을 주목하여야 한다. 효능제와 달리, 길항제는 수용체에 특이적으로 결합할 수 있지만, 수용체에 의해 전형적으로 개시되는 신호 캐스케이드를 생성하지 않고, 그 수용체에서 효능제의 작용을 변형시킬 수 있다. 역 효능제는 효능제의 것과 반대되는 약리학적 반응을 생성하는 작용제이다.

[0085] 길항제: 본원에 사용된 용어 "길항제" 또는 "억제제"는 효능제의 작용(들)에 대항하는 분자를 지칭한다. 길항제는 효능제의 활성을 방지하거나, 감소시키거나, 억제하거나 또는 중화시키고, 길항제는 또한 확인된 효능제가 없는 경우에도 표적, 예를 들어 표적 수용체의 구성적 활성을 방지하거나, 억제하거나 또는 감소시킬 수 있다. 억제제는 예를 들어 유전자, 단백질, 리간드, 수용체, 면역 체크포인트 경로를 포함한 생물학적 경로, 또는 세포를 감소시키거나, 차단하거나, 방지하거나, 활성화를 지연시키거나, 불활성화시키거나, 탈감작화시키거나 또는 하향-조절하는 분자이다.

[0086] 항체: 본원에 사용된 용어 "항체"는 집합적으로 (a) 표적 분자에 특이적으로 결합하는 글리코실화 또는 비-글리코실화 이뮤노글로불린, 및 (b) 항체 단편, 예컨대 단일 도메인 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 그의 이

뮤노글로불린 유도체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이뮤노글로불린 유도체는 그것이 유래된 이뮤노글로불린과 표적 분자에의 결합에 대해 경쟁한다. 용어 항체는 임의의 특정한 종으로부터 유래된 이뮤노글로불린에 제한되지 않고, 뮤린, 인간, 말, 낙타류, 상어를 포함하나 이에 제한되지는 않는 연골 어류의 항체를 포함한다. 용어 "항체"는 천연 공급원으로부터 또는 항원으로의 면역화 후에 동물로부터 단리가능한 항체, 뿐만 아니라 모노클로날 항체, 이중특이적 항체, 삼중특이적, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, CDR-이식된, 베니어링된, 또는 탈면역화된 (예를 들어, T-세포 에피토프를 제거하기 위한) 항체, 낙타화된 것 (VHH의 경우), 또는 비-이뮤노글로불린 스캐폴드에 항체의 결합 도메인 (예를 들어, CDR)을 포함하는 분자를 포함한 조작된 항체를 포괄한다. 용어 "항체"는 임의의 특정한 합성 수단으로 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 천연 공급원으로부터 단리가능한 자연 발생 항체 뿐만 아니라 "재조합" 수단에 의해 제조된 조작된 항체 분자, 예컨대 인간 이뮤노글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉인 트랜스제닉 동물로부터 단리된 항체 또는 그로부터 제조된 하이브리도마, 항체의 발현을 발생시키는 핵산 구축물로 형질전환된 숙주 세포로부터 단리된 항체, 파지 디스플레이 라이브러리를 포함하는 조합 항체 라이브러리로부터 단리된 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, "항체"는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 부류의 포유동물 이뮤노글로불린이다. 일부 실시양태에서, 항체는 결합 및 이펙터 기능을 제공하는 가변 및 불변 도메인을 포함하는 "전장 항체"이다. 본원에 사용된 용어 "단일 도메인 항체" (sdAb)는 항원에 특이적으로 결합할 수 있고 그가 유래된 모 항체와 결합에 대해 경쟁하는 단량체 가변 항체 도메인으로 이루어진 항체 단편을 지칭한다. 용어 "단일 도메인 항체"는 scFv 및 VHH 분자를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "VHH"는 전형적으로 낙타류 (낙타, 라마 및 알파카 포함)의 면역화로부터 수득된 낙타류 항체로부터 유래된 단일 도메인 항체를 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Hamers-Casterman, et al. (1993) Nature 363:446-448] 참조). VHH는 또한 중쇄 항체 또는 나노바디®로도 지칭되는데, 이는 단일 도메인 항체가 또한 비-포유동물 공급원, 예컨대 상어를 포함하나 이에 제한되지는 않는 연골 어류의 IgNAR 항체 면역화로부터 수득된 VHH로부터 유래될 수 있기 때문이다.

[0087] 생물학적 샘플: 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플" 또는 "샘플"은 대상체로부터 수득된 (또는 유래된) 샘플을 지칭한다. 예로서, 생물학적 샘플은 체액, 혈액, 전혈, 혈장, 혈청, 점액 분비물, 타액, 뇌척수액 (CSF), 기관지폐포 세척액 (BALF), 안구 유체 (예를 들어, 유리체액, 방수), 림프액, 림프절 조직, 비장 조직, 골수, 종양 조직, 예컨대 이러한 조직 중 1종 이상으로부터 유래된 이뮤노글로불린 풍부화 또는 세포-유형 특이적 풍부화 분획으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 포함한다.

[0088] gp130 세포: 용어 "gp130 세포", "gp130-발현 세포", "gp130-양성 세포" 및 "gp130+" 세포는 세포 막의 세포외 표면 상에 gp130 항원을 발현하고 디스플레이하는 세포를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 유사하게, 용어 "gp130-음성 세포", "gp130- 세포"는 세포 표면 상에 gp130 항원을 발현하거나 디스플레이하지 않는 세포를 기재하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0089] CDR: 본원에 사용된 용어 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역"은 중쇄 및 경쇄 이뮤노글로불린 폴리펩티드 둘 다의 가변 영역 내에서 발견되는 비-인접 항원 결합 부위를 의미하는 것으로 의도된다. CDR은 문헌 [Kabat et al., J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977); Kabat, et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, 문헌명 "Sequences of proteins of immunological interest" (1991) (본원에서 "카바트 1991" 또는 "카바트"로도 지칭됨); Chothia, et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917 (본원에서 "코티아"로도 지칭됨); 및 MacCallum, et al. (1996) J. Mol. Biol. 262:732-745]에 기재되어 있으며, 여기서 정의는 서로에 대해 비교할 때 아미노산 잔기의 중첩 또는 하위 집합을 포함한다. 그럼에도 불구하고, 항체 또는 그라프팅된 항체 또는 그의 변이체의 CDR을 지칭하는 모든 정의의 적용은 본원에 정의되고 사용된 바와 같은 용어의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 문맥에서, 달리 명시되지 않는 한, CDR 위치의 넘버링은 카바트 넘버링 규정 또는 카바트 및 코티아 넘버링 규정의 하이브리드에 따라 제공된다.

[0090] 필적하는: 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "필적하는"은 평가 가능한 정량적 또는 정성적 파라미터의 두 측정의 차이 정도를 기재하기 위해 사용된다. 예를 들어, 평가가능한 정량적 파라미터의 제1 측정치 및 평가가능한 파라미터의 제2 측정치가, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 해당 상황에서 2개의 결과 사이에 통계적으로 유의한 효과의 차이를 생성하지 않는 것으로 인식하는 범위를 넘어서 벗어나지 않는 경우에, 2개의 측정치는 "필적하는" 것으로 간주될 것이다. 일부 경우에, 하나의 측정치가 또 다른 측정치로부터 35% 미만, 대안적으로 30% 미만, 대안적으로 25% 미만, 대안적으로 20% 미만, 대안적으로 15% 미만, 대안적으로 10% 미만, 대안적으로 7% 미만, 대안적으로 5% 미만, 대안적으로 4% 미만, 대안적으로 3% 미만, 대안적으로 2% 미만, 또는 1% 미만만큼 벗어나는 경우에, 측정치는 "필적하는" 것으로 간주될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 하나의 측정치는 참조 표준물로부터 15% 미만, 대안적으로 10% 미만, 또는 대안적으로 5% 미만만큼 벗어나는 경우에, 참조 표준물

에 필적한다.

[0091] 보존적 아미노산 치환: 본원에 사용된 용어 "보존적 아미노산 치환"은 주어진 아미노산을 유사한 생화학적 특성(예를 들어, 전하, 소수성 및 크기)을 갖는 상이한 아미노산으로 변화시키는 아미노산 대체를 지칭한다. 예를 들어, 각각의 하기 군 내의 아미노산은 서로의 보존적 아미노산으로서 간주될 수 있다: (1) 소수성 아미노산: 알라닌, 이소류신, 류신, 트립토판, 페닐알라닌, 발린, 프롤린 및 글리신; (2) 극성 아미노산: 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 티로신, 메티오닌 및 시스테인; (3) 염기성 아미노산: 리신 및 아르기닌; 및 (4) 산성 아미노산: 아스파르트산 및 글루탐산.

[0092] 로부터 유래된: 아미노산 서열과 관련하여 본원에 사용된 용어 "로부터 유래된"은 폴리펩티드 또는 핵산이 참조 폴리펩티드 또는 핵산의 서열을 기반으로 하는 서열을 갖는다는 것을 나타내는 것으로 의도되며, 단백질 또는 핵산이 제조되는 공급원 또는 방법에 대해 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 예로서, 용어 "로부터 유래된"은 참조 아미노산 또는 DNA 서열의 상동체 또는 변이체를 포함한다.

[0093] 유효 농도 (EC): 본원에 사용된 용어 "유효 농도" 또는 그의 약어 "EC"는 시험 시스템에서 주어진 파라미터의 변화를 일으키기에 충분한 양의 작용제의 농도를 지칭하기 위해 상호교환가능하게 사용된다. 약어 "E"는 시험 시스템이 시험 작용제에 노출될 때 시험 시스템에서 관찰되는 주어진 생물학적 효과의 크기를 지칭한다. 반응의 크기가 시험 작용제의 농도 ("C")의 인자로서 표현되는 경우에, 약어 "EC"가 사용된다. 생물학적 시스템과 관련하여, 용어 Emax는 활성화 시험 작용제의 포화 농도에 대한 반응에서 관찰되는 주어진 생물학적 효과의 최대 크기를 지칭한다. 약어 EC가 아래첨자와 제공되는 경우에 (예를 들어, EC_{40}, EC_{50} 등), 아래첨자는 그 농도에서 관찰된 생물학적 반응의 Emax의 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 시험 시스템에서 시험 작용제에 대한 반응에서 측정가능한 생물학적 파라미터의 최대 수준의 30%인 측정가능한 생물학적 파라미터의 유도를 유발하기에 충분한 시험 작용제의 농도는, 이러한 생물학적 파라미터에 대한 시험 작용제의 "EC_{30}"으로 지칭된다. 유사하게, 용어 "EC_{100}"은 작용제에 대한 반응에서 측정가능한 파라미터의 최대 (100%) 반응을 유발하는 작용제의 유효 농도를 나타내기 위해 사용된다. 유사하게, 용어 EC_{50} (이는 약역학 분야에서 통상적으로 사용됨)은 측정가능한 파라미터에서 반수-최대 (약 50%) 변화를 유발하기에 충분한 작용제의 농도를 지칭한다. 용어 "포화 농도"는 온도 및 압력의 표준 조건 하에 표준 부피의 특정 용매 (예를 들어, 물) 중에 용해될 수 있는 시험 작용제의 최대 가능한 양을 지칭한다. 약역학에서, 약물의 포화 농도는 전형적으로 모든 이용가능한 수용체가 약물에 의해 점유되기에 충분한 약물의 농도를 나타내기 위해 사용되고, EC_{50}은 반수-최대 효과를 제공하는 약물 농도이다.

[0094] 풍부화된: 본원에 사용된 용어 "풍부화된"은 관심 종 (예를 들어, 분자 또는 세포)이 (a) 출발 샘플, 예컨대 생물학적 샘플 (예를 들어, 분자가 자연적으로 발생하거나 또는 투여 후에 존재하는 샘플)에서의 종의 농도보다 더 큰 농도 (예를 들어, 적어도 3배 더 큰, 대안적으로 적어도 5배 더 큰, 대안적으로 적어도 10배 더 큰, 대안적으로 적어도 50배 더 큰, 대안적으로 적어도 100배 더 큰, 또는 대안적으로 적어도 1000배 더 큰 농도); 또는 (b) 분자가 제조된 환경보다 더 큰 농도 (예를 들어, 재조합적으로 변형된 박테리아 또는 포유동물 세포)로 존재하도록 샘플이 비-자연적으로 조작된 것을 지칭한다.

[0095] 세포외 도메인: 본원에 사용된 용어 "세포외 도메인" 또는 그의 약어 "ECD"는 세포의 형질 막의 외부에 있는 세포 표면 단백질 (예를 들어 세포 표면 수용체)의 부분을 지칭한다. 세포 표면 단백질은 막횡단 단백질, 세포 표면 또는 막 회합 단백질일 수 있다.

[0096] 동일성: 폴리펩티드 또는 DNA 서열과 관련하여 본원에 사용된 용어 "동일성"은 2개의 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 지칭한다. 분자 둘 다에서 서브유닛 위치가 동일한 단량체 서브유닛 (즉, 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드)에 의해 점유되는 경우에, 분자는 그 위치에서 동일하다. 2개의 아미노산 또는 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 유사성은 동일한 위치의 수의 직접적인 함수이다. 일반적으로, 서열은 최고 순서 매치가 얻어지도록 정렬된다. 필요한 경우에, 동일성은 공개된 기술 및 널리 이용가능한 컴퓨터 프로그램, 예컨대 BLAST 2.0 알고리즘을 사용하여 계산될 수 있고, 이는 문헌 [Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 및 Altschul, et al. (1977) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 기재되어 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 국립 생물 정보 센터 (National Center for Biotechnology Information; NCBI) 웹 사이트를 통해 공개적으로 입수가능하다. 알고리즘은 먼저 데이터베이스 서열 내의 동일한 길이의 워드와 정렬되는 경우에 일부 양성-값의 역치 점수 "T"에 매칭되거나 또는 이를 충족시키는, 질의 서열의 길이 W의 짧은 워드를 확인함으로써 높은 점수화 서열 쌍 (HSP)을 확인하는 것을 수반한다. T는 이웃 워드 점수 역치로서 지칭된다

(Altschul, et al., 상기 문헌). 이들 초기 이웃 워드 히트는 이들을 함유하는 보다 긴 HSP를 찾기 위한 검색을 개시하기 위한 시드로서 작용한다. 그 후, 누적 정렬 점수가 증가될 수 있는 한, 워드 히트가 각각의 서열을 따라 양쪽 방향으로 연장된다. 누적 점수는 뉴클레오티드 서열의 경우, 파라미터 "M" (매칭 잔기의 쌍에 대한 보상 점수; 항상 >0) 및 "N" (미스매칭 잔기에 대한 페널티 점수; 항상 <0)을 사용하여 계산된다. 아미노산 서열의 경우, 점수화 매트릭스를 사용하여 누적 점수를 계산한다. 누적 정렬 점수가 (a) 그의 최대 달성 값으로부터 X의 양만큼 하락하거나; 하나 이상의 음으로 점수화된 잔기 정렬의 축적으로 인해 누적 점수가 0 이하로 떨어지거나; 또는 (b) 어느 한쪽 서열의 말단에 도달한 경우에, 각각의 방향으로의 워드 히트의 연장이 중단된다. BLAST 알고리즘 파라미터 "W", "T" 및 "X"는 정렬의 감도 및 속도를 결정한다. BLASTN 프로그램 (뉴클레오티드 서열의 경우)은 유사하게 기능하지만 디폴트로서 워드 크기 (W) 28, 기대값 (E) 10, M=1, N=-2, 및 두 가닥의 비교를 사용한다. 아미노산 서열의 경우, BLASTP 프로그램은 디폴트로서 워드 크기 (W) 3, 기대값 (E) 10, 및 BLOSUM62 점수화 매트릭스를 사용한다 (문헌 [Henikoff & Henikoff, (1989) PNAS(USA) 89:10915-10919)] 참조).

[0097] 반응을 일으키기에 충분한 양으로: 본원에 사용된 어구 "반응을 일으키기에 충분한 양으로"는 시험 시스템에 시험 작용제를 적용하기 전 (예를 들어, 기준선 수준) 및 후에 측정된 지표 수준의 검출가능한 변화를 제공하기에 충분한 시험 작용제의 양과 관련하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 시험 시스템은 세포, 조직 또는 유기체이다. 일부 실시양태에서, 시험 시스템은 시험관내 시험 시스템, 예컨대 형광 검정이다. 일부 실시양태에서, 시험 시스템은 시험 작용제를 세포, 조직 또는 유기체에 적용하기 전 및 후에 생물학적 기능을 반영하는 세포, 조직 또는 유기체의 파라미터 수준의 변화를 측정하는 것을 포함하는 생체내 시스템이다. 일부 실시양태에서, 지표는 소정량의 시험 작용제의 투여에 반응한 검정에서 평가된 세포의 생물학적 기능 또는 발생 상태를 반영한다. 일부 실시양태에서, 시험 시스템은 1종 이상의 시험 작용제를 세포, 조직 또는 유기체에 적용하기 전 및 후에 생물학적 상태를 반영하는 세포, 조직 또는 유기체의 지표 수준의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 용어 "반응을 일으키기에 충분한 양으로"는 치료 유효량이 되기에 충분할 수 있지만, 또한 치료 유효량 초과 또는 미만일 수 있다.

[0098] 와 조합하여: 본원에 사용된 용어 "와 조합하여"는 대상체에 대한 다중 작용제의 투여와 관련하여 사용되는 경우에 대상체에 대한 제1 작용제 적어도 1종의 추가의 (즉, 제2, 제3, 제4, 제5 등) 작용제의 투여를 지칭한다. 본 발명의 목적상, 1종의 작용제 (예를 들어, gp130 결합 분자)는 제1 작용제의 투여로부터 생성된 생물학적 효과가 제2 작용제의 투여 시에 대상체에서 지속되어 제1 작용제 및 제2 작용제의 치료 효과가 중복되는 경우에 제2 작용제 (예를 들어, 면역 체크포인트 경로의 조정제)와 조합되어 투여되는 것으로 간주된다. 예를 들어, PD1 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙)는 전형적으로 2주마다 또는 3주마다 IV 주입에 의해 투여되는 한편, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 전형적으로 보다 빈번하게, 예를 들어 매일, BID 또는 매주 투여된다. 그러나, 제1 작용제 (예를 들어 펨브롤리주맙)의 투여는 연장된 시간에 걸쳐 치료 효과를 제공하고, 제2 작용제 (예를 들어 gp130 결합 분자)의 투여는 제1 작용제의 치료 효과가 계속 진행되는 동안 그의 치료 효과를 제공하여, 제1 작용제가 제2 작용제의 투여 시점으로부터 유의하게 떨어진 시점 (예를 들어 수일 또는 수주)에 투여되었을지라도 제2 작용제가 제1 작용제와 조합되어 투여되는 것으로 간주되도록 한다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 작용제가 동시에 (서로 30분 이내에), 동시에 또는 순차적으로 투여되는 경우에, 하나의 작용제는 제2 작용제와 조합되어 투여되는 것으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 작용제가 서로 약 24시간 이내에, 바람직하게는 서로 약 12시간 이내에, 바람직하게는 서로 약 6시간 이내에, 바람직하게는 서로 약 2시간 이내에, 또는 바람직하게는 서로 약 30분 이내에 투여되는 경우, 제1 작용제는 제2 작용제와 "동시에" 투여되는 것으로 간주된다. 용어 "와 조합하여"는 또한 제1 작용제 및 제2 작용제가 단일 제약상 허용되는 제제로 공동-제제화되고 공동-제제가 대상체에게 투여되는 상황에 적용되는 것으로 이해되어야 한다. 특정 실시양태에서, gp130 결합 분자 및 보충제(들)는 순차적으로 투여되거나 적용되고, 예를 들어 여기서 하나의 작용제는 1종 이상의 다른 작용제 전에 투여된다. 다른 실시양태에서, gp130 결합 분자 및 보충제(들)는 동시에 투여되며, 예를 들어 2종 이상의 작용제는 동시에 또는 거의 동시에 투여되고; 2종 이상의 작용제는 2종 이상의 개별 제제로 존재하거나 또는 단일 제제 (즉, 공동-제제)로 조합될 수 있다. 작용제가 순차적으로 또는 동시에 투여되는지 여부와 관계없이, 이들은 본 개시내용의 목적을 위해 조합되어 투여되는 것으로 간주된다.

[0099] 치료를 필요로 하는: 본원에 사용된 용어 "치료를 필요로 하는"은 대상체가 치료를 필요로 하거나 또는 치료로부터 잠재적으로 이익을 얻을 것이라는 대상체에 대해 의사 또는 다른 간병인에 의해 이루어진 판단을 지칭한다. 이러한 판단은 의사 또는 간병인의 전문 지식의 영역에 포함되는 다양한 인자에 기초하여 이루어진다.

[0100] 예방을 필요로 하는: 본원에 사용된 용어 "예방을 필요로 하는"은 대상체가 예방적 관리를 필요로 하거나 또는 예방적 관리로부터 잠재적으로 이익을 얻을 것이라는 대상체에 대해 의사 또는 다른 간병인에 의해 이루어진 판단을 지칭한다. 이러한 판단은 의사 또는 간병인의 전문 지식의 영역에 포함되는 다양한 인자에 기초하여 이루어진다.

[0101] 억제제: 본원에 사용된 용어 "억제제"는, 예를 들어 유전자, 단백질, 리간드, 수용체 또는 세포를 감소시키거나, 차단하거나, 방지하거나, 활성화를 지연시키거나, 불활성화시키거나, 탈감작화시키거나 또는 하향-조절하는 분자를 지칭한다. 억제제는 또한 세포 또는 유기체의 구성적 활성을 감소시키거나, 차단하거나 또는 불활성화시키는 분자로서 정의될 수 있다.

[0102] 세포내 도메인: 본원에 사용된 용어 "세포내 도메인" 또는 그의 약어 "ICD"는 세포의 형질 막의 내부에 있는 세포 표면 단백질 (예를 들어, 세포 표면 수용체)의 부분을 지칭한다. ICD는 막횡단 단백질 또는 막 회합 단백질, 또는 세포내 단백질의 전체 세포질 부분을 포함할 수 있다.

[0103] 단리된: 본원에 사용된 용어 "단리된"은 관심 폴리펩티드가, 자연 발생하는 경우에 그것이 자연 발생할 수 있는 환경과 상이한 환경에 있는 것과 관련하여 사용된다. "단리된"은 관심 폴리펩티드가 실질적으로 풍부하고/거나 관심 폴리펩티드가 부분적으로 또는 실질적으로 정제된 샘플 내에 있는 폴리펩티드를 포함하는 것으로 의도된다. 폴리펩티드가 자연 발생하지 않는 경우에, "단리된"은 폴리펩티드가 합성된 환경으로부터 분리된 것, 예를 들어 폴리펩티드를 발현하도록 조작된 세포를 포함하는 재조합 세포 배양물로부터 또는 고체 상 합성 수단으로부터 생성된 용액에 의해 단리된 것을 나타낸다.

[0104] 카바트 넘버링: 본원에 사용된 용어 "카바트 넘버링"은 관련 기술분야에서 인식되고, 이뮤노글로불린의 중쇄 및 경쇄 영역에서 다른 아미노산 잔기보다 더 가변적인 (예를 들어, 초가변) 아미노산 잔기를 넘버링하는 시스템을 지칭한다 (Kabat, et al., (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93; Kabat, et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). 본원에 사용된 용어 "코티아 넘버링"은 관련 기술분야에서 인식되고, 구조적 루프 영역의 위치에 기초하여 아미노산 잔기를 넘버링하는 시스템을 지칭한다 (Chothia et al. 1986, Science 233:755-758; Chothia & Lesk 1987, JMB 196:901-917; Chothia et al. 1992, JMB 227:799-817). 본 개시내용의 목적을 위해, 달리 구체적으로 확인되지 않는 한, 항체의 가변 영역 내의 CDR2 및 3의 위치는 카바트 넘버링 또는 간단히 "카바트"를 따른다. 항체의 가변 영역 내의 CDR1의 위치는 카바트 및 코티아 넘버링 스킴의 하이브리드를 따른다.

[0105] 리간드: 본원에 사용된 용어 "리간드"는 수용체에 특이적으로 결합하고 수용체의 활성의 변화 또는 수용체를 발현하는 세포에서의 반응을 일으키도록 수용체의 변화를 유발하는 분자를 지칭한다. 한 실시양태에서, 용어 "리간드"는 수용체의 효능제 또는 길항제로서 작용할 수 있는 분자 또는 그의 복합체를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "리간드"는 천연 및 합성 리간드를 포괄한다. "리간드"는 또한 소분자, 시토카인 및 항체의 펩티드 모방체를 포괄한다. 리간드 및 수용체의 복합체는 "리간드-수용체 복합체"로 명명된다. 리간드는 폴리단백질 또는 융합 단백질의 하나의 도메인 (예를 들어, 항체/리간드 융합 단백질의 도메인)을 포함할 수 있다.

[0106] 조정하다: 본원에 사용된 용어 "조정하다", "조정" 등은 생물학적 시스템 또는 생화학적 경로를 포함한 시스템에서 긍정적 또는 부정적 또는 직접 또는 간접적으로 반응을 유발하는 시험 작용제의 능력을 지칭한다. 용어 조정제는 효능제 (부분 효능제, 완전 효능제 및 초효능제 포함) 및 길항제 둘 다를 포함한다.

[0107] 핵산: 용어 "핵산", "핵산 분자", "폴리뉴클레오티드" 등은 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드, 또는 그의 유사체인 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체 형태를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 폴리뉴클레오티드의 비제한적 예는 선형 및 원형 핵산, 메신저 RNA (mRNA), 상보적 DNA (cDNA), 재조합 폴리뉴클레오티드, 벡터, 프로브, 프라이머 등을 포함한다.

[0108] 작동가능하게 연결된: 용어 "작동가능하게 연결된"은 본원에서, 분자, 전형적으로 폴리펩티드 또는 핵산 사이의 관계가, 작동가능한 연결이 구축물의 개별 성분의 활성을 양성적으로 또는 음성적으로 조정시킬 수 있지만 성분 분자의 각각의 기능이 유지되도록 구축물 내에 배열된 것을 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들어, 야생형 단백질에 대한 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 분자의 작동가능한 연결은 단백질의 생물학적 활성이 야생형 분자에 비해 감소된 구축물을 생성할 수 있지만, 그럼에도 불구하고 둘은 작동가능하게 연결된 것으로 간주된다. 용어 "작동가능하게 연결된"이 상이한 기능을 코딩하는 다중 핵산 서열의 관계에 적용될 때, 다중 핵산 서열은 단일 핵산 분자로 조합될 때, 예를 들어 재조합 기술을 사용하여 세포 내로 도입될 때, 세포에서 특정한 핵산 서열의

전사 및/또는 번역을 수행할 수 있는 핵산을 제공한다. 예를 들어, 신호 서열을 코딩하는 핵산 서열은 그것이 프리단백질의 발현을 초래함으로써 신호 서열이 폴리펩티드의 분비를 용이하게 하는 경우에 폴리펩티드를 코딩하는 DNA에 작동가능하게 연결된 것으로 간주될 수 있거나; 프로모터 또는 인핸서는 그것이 서열의 전사에 영향을 미치는 경우에 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 것으로 간주되거나; 또는 리보솜 결합 부위는 그것이 번역을 용이하게 하도록 배치되는 경우에 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 것으로 간주된다. 일반적으로, 핵산 분자와 관련하여 용어 "작동가능하게 연결된"은 연결되는 핵산 서열이 인접한 것이고, 분자의 분비 리더 또는 회합된 서브도메인의 경우에는 인접하고 리딩 단계에 있는 것을 의미한다. 그러나, 특정 유전적 요소, 예컨대 인핸서는 일정 거리에서 기능할 수 있고, 그의 효과를 제공하는 서열에 대해 인접할 필요는 없지만, 그럼에도 불구하고 작동가능하게 연결된 것으로 간주될 수 있다.

[0109] 모 폴리펩티드: 본원에 사용된 용어 "모 폴리펩티드" 또는 "모 단백질"은 제1 "모" 폴리펩티드와 관련하여 변형된 제2 폴리펩티드 (예를 들어, 유도체, 뮤테인 또는 변이체)의 공급원을 지정하기 위해 상호교환가능하게 사용된다. 일부 경우에, 모 폴리펩티드는 단백질의 야생형 또는 자연 발생 형태이다. 일부 경우에, 모 폴리펩티드는 추가로 변형된 자연 발생 단백질의 변형된 형태일 수 있다. 용어 "모 폴리펩티드"는 폴리펩티드 자체 또는 모 폴리펩티드를 포함하는 조성물 (예를 들어, 모 폴리펩티드를 포함하는 글리코실화 또는 PEG화 형태 및/또는 융합 단백질)을 지칭할 수 있다.

[0110] 부분 효능제: 본원에 사용된 용어 "부분 효능제"는 주어진 수용체에 특이적으로 결합하여 이를 활성화시키지만, 완전 효능제에 비해 수용체를 부분적으로만 활성화시키는 분자를 지칭한다. 부분 효능제는 효능작용 및 길항작용 효과 둘 다를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 완전 효능제 및 부분 효능제 둘 다가 존재하는 경우에, 부분 효능제는 수용체 결합에 대해 완전 효능제와 경쟁함으로써 경쟁적 길항제로서 작용하여, 부분 효능제의 부재 하의 완전 효능제와 수용체의 접촉에 비해 수용체 활성화에서의 순 감소를 유발한다. 부분 효능제는 부적절한 양의 내인성 리간드가 존재하는 경우에 대상체에서 목적하는 준최대 반응을 제공하도록 수용체를 활성화시키는 데 사용될 수 있거나, 또는 이들은 과량의 내인성 리간드가 존재하는 경우에 수용체의 과다자극을 감소시킬 수 있다. 부분 효능제에 의해 생성된 최대 반응 (E_{max})은 그의 고유 활성으로 불리고, 완전 효능제가 100% 반응을 생성하는 백분율 척도로 표현될 수 있다. 부분 효능제는 주어진 검정 시스템에서 유사한 농도에서 평가되는 경우에 참조 폴리펩티드의 활성의 10% 초과 100% 미만, 대안적으로 20% 초과 100% 미만, 대안적으로 30% 초과 100% 미만, 대안적으로 40% 초과 100% 미만, 대안적으로 50% 초과 100% 미만, 대안적으로 60% 초과 100% 미만, 대안적으로 70% 초과 100% 미만, 대안적으로 80% 초과 100% 미만, 또는 대안적으로 90% 초과 100% 미만을 가질 수 있다.

[0111] 폴리펩티드: 본원에 사용된 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 유전자 코딩된 아미노산 및 비-유전자 코딩된 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형되거나 또는 유도체화된 아미노산, 및 변형된 폴리펩티드 백본을 갖는 폴리펩티드를 포함할 수 있는 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 지칭하기 위해 본원에 상호교환가능하게 사용된다. 용어 폴리펩티드는 이종 아미노산 서열을 갖는 융합 단백질; 이종 및 상동 리더 서열을 갖는 융합 단백질; N-말단 메티오닌 잔기를 갖거나 갖지 않는 융합 단백질; 정제를 용이하게 하는 아미노산 서열, 예컨대 킬레이트화 펩티드를 갖는 융합 단백질; 면역학적으로 태그부착된 단백질을 갖는 융합 단백질; 면역학적으로 활성인 폴리펩티드 단편 (예를 들어, 항원성 디프테리아 또는 파상풍 독소 또는 톡소이드 단편)을 갖는 펩티드를 포함하는 융합 단백질 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 융합 단백질을 포함한다.

[0112] 예방하다: 본원에 사용된 용어 "예방하다", "예방하는", "예방" 등은, 대상체의 질환, 장애, 상태 등의 발생 위험 (예를 들어, 임상적 증상의 부재에 의해 결정됨)을 일시적으로 또는 영구적으로 예방, 저해, 억제 또는 감소시키거나 또는 그의 발병을 지연시키기 위해, 질환, 장애, 상태 또는 그의 증상의 발병 전에 대상체에 대해 개시되는 작용 과정을 지칭한다. 대상체에서 질환, 장애 또는 상태를 예방하기 위한 작용 과정은 전형적으로 특정한 질환, 장애 또는 상태가 발생하는 유전적, 경험적 또는 환경적 인자로 인해 질환, 장애 또는 상태가 발생할 소인이 있는 대상체와 관련하여 적용된다. 특정 경우에, 용어 "예방하다", "예방하는", "예방"은 또한 질환, 장애 또는 상태의 현재 상태로부터 보다 유해한 상태로의 진행을 둔화시키는 것을 지칭하기 위해 사용된다.

[0113] 수용체: 본원에 사용된 용어 "수용체"는 리간드의 결합이 폴리펩티드의 적어도 1종의 생물학적 특성에 대한 변화를 발생시키는 리간드에 특이적으로 결합하는 도메인을 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 수용체는 세포외 도메인 (ECD) 및 ECD를 세포 표면에 고정시키는 역할을 하는 막 회합 도메인을 포함하는 세포 막 회합 단백질이다. 세포 표면 수용체의 일부 실시양태에서, 수용체는 세포내 도메인 (ICD), 및 전형적으로 막횡

단 도메인 (TM)으로 지칭되는 막 관통 도메인에 의해 연결된 세포외 도메인 (ECD)을 포함하는 막 관통 폴리펩티드이다. 수용체에 대한 동족 리간드의 결합은 수용체의 입체형태적 변화를 유발하여 측정가능한 생물학적 효과를 일으킨다. 수용체가 ECD, TM 및 ICD를 포함하는 막 관통 폴리펩티드인 일부 예에서, ECD에 대한 리간드의 결합은 ECD에 대한 리간드의 결합에 대한 반응으로 ICD의 1개 이상의 도메인에 의해 매개되는 측정가능한 세포내 생물학적 효과를 일으킨다. 일부 실시양태에서, 수용체는 세포내 신호전달을 용이하게 하는 다성분 복합체의 성분이다. 예를 들어, 리간드는 단독으로는 임의의 세포내 신호전달과 연관되지 않지만 리간드 결합시에 이종다량체 (이종이량체, 이종삼량체 등 포함) 또는 동종다량체 (동종이량체, 동종삼량체, 동종사량체 등 포함) 복합체의 형성을 용이하게 하는 세포 표면 수용체에 결합할 수 있으며, 이는 세포에서 측정가능한 생물학적 효과, 예컨대 세포내 신호전달 캐스케이드 (예를 들어, Jak/STAT 경로)의 활성화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 수용체는 ECD, TM 및 ICD 도메인을 포함하는 막 관통 단일 쇄 폴리펩티드이며, 여기서 ECD, TM 및 ICD 도메인은 동일하거나 상이한 자연 발생 수용체 변이체 또는 그의 합성 기능적 등가물로부터 유래된다.

[0114] 재조합: 본원에 사용된 용어 "재조합"은 폴리펩티드, 핵산 또는 세포를 재조합 DNA 기술을 사용하여 변형시키는 방법을 지칭하는 형용사로서 사용된다. "재조합 단백질"은 재조합 DNA 기술을 사용하여 생산된 단백질이고, 단백질이 생산된 방법을 나타내기 위해 단백질 명칭 앞에 소문자 "r"이 약어로 빈번하게 사용된다 (예를 들어, 재조합적으로 생산된 인간 성장 호르몬은 통상적으로 "rhGH"로 약칭됨). 유사하게, 세포가 재조합 DNA 기술을 사용하여 외인성 핵산 (예를 들어, ssDNA, dsDNA, ssRNA, dsRNA, mRNA, 바이러스 또는 비-바이러스 벡터, 플라스미드, 코스미드 등)의 혼입 (예를 들어, 형질감염, 형질도입, 감염)에 의해 변형된 경우에 세포는 "재조합 세포"로 지칭된다. 재조합 DNA 기술을 위한 기술 및 프로토콜은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 예컨대 문헌 [Sambrook, et al. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, N.Y.)] 및 다른 표준 분자 생물학 실험실 매뉴얼에서 찾아볼 수 있다.

[0115] 반응: 예를 들어 세포, 조직, 기관 또는 유기체의 "반응"이라는 용어는 평가가능한 생화학적 또는 생리학적 파라미터 (예를 들어, 농도, 밀도, 부착, 증식, 활성화, 인산화, 이동, 효소적 활성, 유전자 발현의 수준, 유전자 발현의 속도, 에너지 소비의 속도, 분화의 수준 또는 상태)의 정량적 또는 정성적 변화를 포괄하며, 여기서 변화는 활성화, 자극 또는 치료와 상관관계가 있거나, 또는 외인성 작용제와의 접촉 또는 내부 메카니즘, 예컨대 유전적 프로그램화와 상관관계가 있다. 특정 문맥에서, 용어 "활성화", "자극" 등은 내부 메카니즘에 의해, 뿐만 아니라 외부 또는 환경 인자에 의해 조절되는 세포 활성화를 지칭하는 반면, 용어 "억제", "하향-조절" 등은 반대 효과를 지칭한다. "반응"은 시험관내에서, 예컨대 검정 시스템, 표면 플라즈몬 공명, 효소 활성, 질량 분광분석법, 아미노산 또는 단백질 서열분석 기술의 사용을 통해 평가될 수 있다. "반응"은 객관적인 생리학적 파라미터, 예컨대 체온, 체중, 종양 부피, 혈압, X선 또는 다른 영상화 기술의 결과의 평가에 의해 생체내에서 정량적으로 평가되거나 또는 보고된 웰빙, 우울증, 초조 또는 통증의 주관적 느낌의 변화를 통해 정성적으로 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, CD3 활성화된 1차 인간 T-세포의 증식 수준은 문헌 [Crouch, et al. (1993) J. Immunol. Methods 160: 81-8]에 기재된 바와 같이 배양물에 존재하는 세포의 수에 정비례하는 존재하는 ATP의 양에 비례하는 발광 신호를 생성하는 생물발광 검정에서, 또는 상업적으로 입수가능한 검정, 예컨대 프로메가 코포레이션(Promega Corporation) (위스콘신주 53711 매디슨)으로부터 카탈로그 번호 G9241 및 G9681로서 상업적으로 입수가능한 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® 2.0 세포 생존율 검정 또는 셀타이터-글로® 3D 세포 생존율 키트를 실질적으로 제조업체에 의해 제공된 지침에 따라 사용하여 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시험 작용제의 투여에 반응한 T 세포의 활성화 수준은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 따라 STAT (예를 들어, STAT1, STAT3, STAT5) 인산화의 수준에 의해 결정된 바와 같이 기재된 바와 같은 유동 세포측정 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, STAT5 인산화는 문헌 [Horta, et al., 상기 문헌], [Garcia, et al., 상기 문헌]에 기재된 바와 같은 유동 세포측정 기술을 사용하여 측정될 수 있거나, 또는 실질적으로 제조업체에 의해 제공된 지침에 따라 수행되는 상업적으로 입수가능한 키트, 예컨대 포스포-STAT5 (Tyr694) 키트 (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) (매사추세츠주 월섬)로부터 파트 번호 64AT5PEG로서 상업적으로 입수가능함)를 사용하여 측정될 수 있다.

[0116] 유의하게 감소된 결합: 본원에 사용된 용어 "유의하게 감소된 결합을 나타낸다"는 제1 분자의 모 형태에 비해 제2 분자 (예를 들어, 수용체 또는 항원)에 대한 친화도의 유의한 감소를 나타내는 제1 분자 (예를 들어, 리간드 또는 항체)의 변이체와 관련하여 사용된다. 항체 변이체와 관련하여, 변이체가 천연 형태의 수용체에 결합하는 경우에 항원에 대한 변이체 항체의 친화도가 변이체가 유래된 모 항체의 20% 미만, 대안적으로 약 10% 미만, 대안적으로 약 8% 미만, 대안적으로 약 6% 미만, 대안적으로 약 4% 미만, 대안적으로 약 2% 미만, 대안적으로 약 1% 미만, 또는 대안적으로 약 0.5% 미만의 친화도를 갖는다면, 항체 변이체는 "유의하게 감소된 결합을 나타낸다". 유사하게, 변이체 리간드와 관련하여, 변이체 리간드의 친화도가 변이체 리간드가 유래된 모 리간

드의 20% 미만, 대안적으로 약 10% 미만, 대안적으로 약 8% 미만, 대안적으로 약 6% 미만, 대안적으로 약 4% 미만, 대안적으로 약 2% 미만, 대안적으로 약 1% 미만, 또는 대안적으로 약 0.5% 미만의 친화도로 수용체에 결합하는 경우에 변이체 리간드는 "유의하게 감소된 결합을 나타낸다". 유사하게, 변이체 수용체와 관련하여, 변이체 수용체의 친화도가 변이체 수용체가 유래된 모 리간드의 20% 미만, 대안적으로 약 10% 미만, 대안적으로 약 8% 미만, 대안적으로 약 6% 미만, 대안적으로 약 4% 미만, 대안적으로 약 2% 미만, 대안적으로 약 1% 미만, 또는 대안적으로 약 0.5% 미만의 친화도로 결합하는 경우에 변이체 리간드는 "유의하게 감소된 결합을 나타낸다".

[0117] 소분자(들): 용어 "소분자"는 약 10 kDa 미만, 약 2 kDa 미만, 또는 약 1 kDa 미만인 분자량을 갖는 화학적 화합물 (전형적으로 제약 활성 화합물)을 지칭한다. 소분자는 무기 분자, 유기 분자, 무기 성분을 함유하는 유기 분자, 방사성 원자를 포함하는 분자, 및 합성 분자를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어 "소분자"는 제약 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 이해되는 용어이고, 전형적으로 유기 화학 화합물을 생물제제로부터 구별하는 데 사용된다.

[0118] 특이적으로 결합한다: 본원에 사용된 용어 "특이적으로 결합한다"는 제1 분자가 제2 분자에 대해 나타내는 친화도의 정도를 지칭한다. 결합 쌍 (예를 들어, 리간드/수용체, 항체/항원)과 관련하여, 결합 쌍의 제1 분자가 샘플에 존재하는 다른 성분에 유의한 양으로 결합하지 않을 때 결합 쌍의 제1 분자는 결합 쌍의 제2 분자에 특이적으로 결합하는 것으로 언급된다. 결합 쌍의 제1 분자는 제2 분자에 대한 제1 분자의 친화도가 샘플에 존재하는 다른 성분에 대한 제1 분자의 친화도보다 적어도 2배 초과, 대안적으로 적어도 5배 초과, 대안적으로 적어도 10배 초과, 대안적으로 적어도 20배 초과, 또는 대안적으로 적어도 100배 초과일 때 결합 쌍의 제1 분자가 결합 쌍의 제2 분자에 특이적으로 결합하는 것으로 언급된다. 특정한 실시양태에서, 결합 쌍의 제1 분자가 항체인 경우에, 항체는 항체와 항원 사이의 평형 해리 상수가 예를 들어 스캐차드 분석 (Munsen, et al. (1980) Analyt. Biochem. 107:220-239)에 의해 결정 시 약 10^{6} M 초과, 대안적으로 약 10^{8} M 초과, 대안적으로 약 10^{10} M 초과, 대안적으로 약 10^{11} M 초과, 약 10^{12} M 초과인 경우에 항원 (또는 단백질, 항원, 리간드, 또는 수용체의 항원 결정기 (에피토프))에 특이적으로 결합한다. 리간드가 gp130 결합 sdAb이고 수용체가 gp130을 포함하는 한 실시양태에서, gp130 결합 sdAb는 gp130 결합 sdAb/gp130 ECD의 평형 해리 상수가 약 10^{5} M 초과, 대안적으로 약 10^{6} M 초과, 대안적으로 약 10^{7} M 초과, 대안적으로 약 10^{8} M 초과, 대안적으로 약 10^{9} M 초과, 대안적으로 약 10^{10} M 초과, 또는 대안적으로 약 10^{11} M 초과인 경우에 특이적으로 결합한다. 특이적 결합은 경쟁 ELISA 검정, 방사성 리간드 결합 검정 (예를 들어, 포화 결합, 스캐차드 플롯, 비선형 곡선 피팅 프로그램 및 경쟁 결합 검정); 비-방사성 리간드 결합 검정 (예를 들어, 형광 편광 (FP), 형광 공명 에너지 전달 (FRET); 액체 상 리간드 결합 검정 (예를 들어, 실시간 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-qPCR), 및 면역침전); 및 고체 상 리간드 결합 검정 (예를 들어, 멀티웰 플레이트 검정, 온-비드 리간드 결합 검정, 온-칼럼 리간드 결합 검정, 및 필터 검정)) 및 상업적으로 입수가능한 기기, 예컨대 비아코어 8K, 비아코어 8K+, 비아코어 S200, 비아코어 T200 (시티바(Cytiva), 매사추세츠주 01752 말보로 레절츠 웨이 100)을 사용한 표면 플라즈몬 공명 검정 (예를 들어, 문헌 [Drescher et al., (2009) Methods Mol Biol 493:323-343] 참조)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 hgp130 이소형에 특이적으로 결합하는 분자 (예를 들어, gp130 결합 sdAb)를 제공한다. 본원에 사용된 gp130에 대한 gp130 결합 분자의 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명 ("SPR")에 의해 결정 및/또는 정량화될 수 있다. gp130에 대한 gp130 결합 분자의 결합 친화도를 평가하는 데 있어서, 결합 쌍의 구성원은 고정될 수 있고, 결합 쌍의 다른 요소는 이동상으로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 관심 단백질이 고정될 센서 칩은 항-His 태그 항체 (예를 들어, 시티바 (매사추세츠주 말보로)로부터 상업적으로 입수가능한 항-히스티딘 CM5 칩), 단백질 A 또는 비오틴으로서 관심 단백질의 결합을 용이하게 하는 물질, 예컨대 니트릴로트리아세트산 (NTA) 유도체화 표면 플라즈몬 공명 센서 칩 (예를 들어, 시티바 글로벌 라이프 사이언스 솔루션즈 유에스에이 엘엘씨(Cytiva Global Life Science Solutions USA LLC) (매사추세츠주 말보로)로부터 카탈로그 번호 BR100407로서 입수가능한 센서 칩 NTA)과 접합된다. 결과적으로, 결합을 평가하기 위해, 칩 표면에 접합된 물질에 대한 결합을 제공하도록 단백질을 변형시키는 것이 빈번하게 필요하다. 예를 들어, 결합 쌍의 한 구성원은 NTA와 접합된 칩 상에 보유하기 위한 폴리-히스티딘 서열 (예를 들어, 6xHis 또는 8xHis)을 포함하는 킬레이트화 펩티드의 혼입에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 칩 상에 고정될 수 있고, gp130 (또는 그의 ECD 단편)은 이동상으로 제공될 수 있다. 대안적으로, gp130 (또는 그의 ECD 단편)은 칩 상에 고정될 수 있고, gp130 결합 분자는 이동상으로 제공될 수 있다. 어느 상황에서든, 코팅된 SPR 칩 상에의 고정화를 위한 일부 단백질의 변형은 SPR에 의해 평가될 결합 쌍의 성분 중 하나 또는 둘 다의 결합 특성을 방해할 수 있다는 것을 주목하여야 한다. 이러한 경우

에, 결합 쌍의 이동성 및 결합된 요소를 스위칭하거나 또는 평가될 단백질의 비-간섭 접합을 용이하게 하는 결합제를 갖는 칩을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 대안적으로, SPR을 사용하여 gp130에 대한 gp130 결합 분자의 결합 친화도를 평가하는 경우에, gp130 결합 분자는 폴리-His 서열 (예를 들어, 6xHis 또는 8xHis)의 C-말단 부가에 의해 유도체화될 수 있고, NTA 유도체화된 센서 칩 상에 고정될 수 있고, gp130 VHH의 결합 친화도가 평가되는 hgp130 수용체 서브유닛은 이동상으로 제공된다. 재조합 DNA 기술에 의해 생산된 gp130 결합 분자의 C-말단 내로의 폴리-His 서열의 혼입을 위한 수단은 관련 생명공학 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, SPR을 사용한 gp130에 대한 gp130 결합 분자의 결합 친화도는 실질적으로 실시예의 교시에 따른다.

[0119] 대상체: 용어 "수용자", "개체", "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 진단, 치료 또는 요법이 요구되는 임의의 포유동물 대상체, 특히 인간을 지칭한다. 치료 목적을 위한 "포유동물"은 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠 또는 애완 동물, 예컨대 개, 말, 고양이, 소, 양, 염소, 돼지 등을 포함한, 포유동물로 분류되는 임의의 동물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0120] 실질적으로 순수한: 본원에 사용된 용어 "실질적으로 순수한"은 조성물의 성분이 조성물의 총 함량의 약 50% 초과, 대안적으로 약 60% 초과, 대안적으로 약 70% 초과, 대안적으로 약 80% 초과, 대안적으로 약 90% 초과, 대안적으로 약 95% 초과를 구성하는 것을 나타낸다. "실질적으로 순수한" 단백질은 조성물의 총 함량의 약 50% 초과, 대안적으로 약 60% 초과, 대안적으로 약 70% 초과, 대안적으로 약 80% 초과, 대안적으로 약 90% 초과, 대안적으로 약 95% 초과를 차지한다.

[0121] 앓고 있는: 본원에 사용된 용어 "앓고 있는"은 대상체가 치료를 필요로 하거나 또는 치료로부터 이익을 얻을 것인 X선, CT-스캔, 통상적인 실험실 진단 시험 (예를 들어, 혈구 계수 등), 게놈 데이터, 단백질 발현 데이터, 면역조직화학을 포함하나 이에 제한되지는 않는 질환, 장애 또는 상태의 확인을 위한 분야에서 허용되는 이용가능한 객관적 또는 주관적 정보에 기초하여 대상체에 대해 의사에 의해 이루어진 결정을 지칭한다. 용어 "앓고 있는"은 전형적으로 특정한 질환 상태와 연계해서 사용되며, 예컨대 "신생물성 질환을 앓고 있는"은 대상체가 신생물이 존재하는 것으로 진단된 것을 지칭한다.

[0122] T-세포: 본원에 사용된 용어 "T-세포" 또는 "T 세포"는 흉선에서 분화하고, 특이적 세포-표면 항원 수용체를 보유하고, 세포-매개 및 체액성 면역의 개시 또는 억제를 제어하는 일부 및 항원-보유 세포를 용해시키는 다른 것을 포함하는 림프구를 지칭하는 그의 통상적인 의미로 사용된다. 일부 실시양태에서, T 세포는 비제한적으로 나이브 $CD8^+$ T 세포, 세포독성 $CD8^+$ T 세포, 나이브 $CD4^+$ T 세포, 헬퍼 T 세포, 예를 들어 T_H1, T_H2, T_H9, T_H11, T_H22, T_{FH}; 조절 T 세포, 예를 들어 T_R1, Treg, 유도성 Treg; 기억 T 세포, 예를 들어 중심 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포, NKT 세포, 종양 침윤 림프구 (TIL), 및 CAR-T 세포, 재조합적으로 변형된 TIL 및 TCR-조작된 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는 이러한 T-세포의 조작된 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, T 세포는 gp130 세포, gp130+ 세포, gp130 T 세포 또는 gp130+ T 세포로 상호교환가능하게 지칭되는 gp130 이소형을 발현하는 T 세포이다.

[0123] 말단/말단(Terminus/Terminal): 폴리펩티드의 구조의 맥락에서 본원에 사용된 "N-말단" (또는 "아미노 말단") 및 "C-말단" (또는 "카르복실 말단")은 각각 폴리펩티드의 극단 아미노 및 카르복실 말단을 지칭하는 한편, 용어 "N-말단" 및 "C-말단"은 각각 N-말단 및 C-말단을 향한 폴리펩티드의 아미노산 서열 내의 상대적 위치를 지칭하며, 각각 N-말단 및 C-말단에서의 잔기를 포함할 수 있다. "바로 N-말단"은 인접한 폴리펩티드 서열에서 제2 아미노산 잔기에 대한 제1 아미노산 잔기의 위치를 지칭하며, 제1 아미노산은 폴리펩티드의 N-말단에 더 가깝다. "바로 C-말단"은 인접한 폴리펩티드 서열에서 제2 아미노산 잔기에 대한 제1 아미노산 잔기의 위치를 지칭하며, 제1 아미노산은 폴리펩티드의 C-말단에 더 가깝다.

[0124] 치료 유효량: 본원에 사용된 어구 "치료 유효량"은 대상체에게 단독으로 또는 제약 조성물 또는 치료 요법의 일부로서, 단일 용량으로 또는 일련의 용량의 일부로서 투여되는 경우의 작용제의 양을 지칭하며, 이는 질환, 장애 또는 상태의 임의의 정량적 또는 정성적 증상, 측면 또는 특징에 대한 긍정적 효과를 제공한다. 치료 유효량은 관련 생리학적 효과를 측정함으로써 확인될 수 있고, 이는 투여 요법과 관련하여 및 대상체의 상태의 진단 분석에 반응하여 조정될 수 있다. 작용제의 치료 유효량을 결정하기 위한 평가를 위한 파라미터는 연령, 체중, 성별, 전반적 건강, ECOG 점수, 관찰가능한 생리학적 파라미터, 혈액 수준, 혈압, 심전도, 컴퓨터 단층촬영, X선 등과 같은 지표를 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에서 허용되는 진단 기준을 사용하여 의사에 의해 결정된다. 대안적으로 또는 추가로, 치료 유효량의 작용제가 대상체에게 투여되었는지 여부를 결정하기

위해, 작용제의 투여에 반응한 대상체의 상태의 개선의 평가를 위해 관련 기술분야의 임상의가 의존하는, 임상 세팅에서 통상적으로 평가되는 다른 파라미터, 예컨대 체온, 심박수, 혈액 화학의 정상화, 혈압의 정상화, 콜레스테롤 수준의 정상화, 또는 질환, 장애 또는 상태의 임의의 증상, 측면 또는 특징, 바이오마커 (예컨대 염증성 시토카인, IFN-γ, 그랜자임 등), 혈청 종양 마커의 감소, 고형 종양 반응 평가 기준 (RECIST) 개선, 면역 관련 반응 기준 (irRC) 개선, 생존 지속기간의 증가, 무진행 생존의 연장된 지속기간, 진행까지의 시간의 연장, 치료 실패까지의 증가된 시간, 무사건 생존의 연장된 지속기간, 다음 치료까지의 시간의 연장, 객관적 반응률의 개선, 반응 지속기간의 개선, 종양 부담 감소, 완전 반응, 부분 반응, 안정 질환 등이 모니터링될 수 있다. 한 실시양태에서, 치료 유효량은 단독으로 또는 또 다른 작용제와 조합되어 사용되는 경우에, 질환, 장애 또는 상태의 임의의 정량적 또는 정성적 증상, 측면 또는 특징에 대한 긍정적 효과를 제공하고, 포유동물 대상체에게 작용제를 투여하는 과정에서 비-가역적인 심각한 유해 사건을 유발하지 않는 작용제의 양이다.

[0125] 막횡단 도메인: 용어 "막횡단 도메인" 또는 "TM"은 막을 관통하는 폴리펩티드 (예를 들어, 막횡단 수용체)의 폴리펩티드 도메인을 지칭하며, 이는 막을 관통하는 폴리펩티드가 세포 막과 회합되는 경우에 세포 막에 포매되고 막을 관통하는 폴리펩티드의 세포외 도메인 (ECD) 및 세포내 도메인 (ICD)과 펩티딜 연결된다. 막횡단 도메인은 세포외 및/또는 세포내 도메인 중 어느 하나 또는 둘 다와 상동성 (자연적으로 회합됨) 또는 이종성 (자연적으로 회합되지 않음)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 수용체가 제1 모 수용체로부터 유래된 세포내 도메인 및 제2의 상이한 모 수용체로부터 유래된 제2 세포외 도메인을 포함하는 키메라 수용체인 경우에, 키메라 수용체의 막횡단 도메인은 키메라 수용체가 유래된 모 수용체의 ICD 또는 ECD와 정상적으로 회합되는 막횡단 도메인이다.

[0126] 치료하다: 용어 "치료하다", "치료하는", 치료" 등은 대상체가 질환, 장애 또는 상태, 또는 그의 증상을 앓고 있다는 진단에 반응하여, 대상체에 대해 개시되는 작용 과정 (예컨대 대상체를 gp130 결합 sdAb를 단독으로 또는 보충제와 조합하여 포함하는 제약 조성물과 접촉시키는 것)을 지칭하고, 이러한 작용 과정은 (a) 대상체를 괴롭히는 이러한 질환, 장애 또는 상태의 기저 원인 중 적어도 하나; 및/또는 (b) 이러한 질환, 장애 또는 상태와 연관된 증상 중 적어도 하나를 일시적으로 또는 영구적으로 제거하거나, 감소시키거나, 저해하거나, 완화시키거나 또는 호전시키기 위해 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료는 질환을 앓고 있는 대상체에 대해 취해지는 작용 과정을 포함하며, 여기서 작용 과정은 대상체에서 질환의 억제 (예를 들어, 질환, 장애 또는 상태의 발생을 정지시키거나 또는 그와 연관된 1종 이상의 증상을 호전시킴)를 유발한다.

[0127] Treg 세포 또는 조절 T 세포. 용어 "조절 T 세포", "Treg 세포", 또는 "Treg"는 이펙터 T 세포 (T_{eff})를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 T 세포의 반응을 억제할 수 있는 $CD4^+$ T 세포의 유형을 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하다. Treg 세포는 전형적으로 CD4 (CD4+), IL2 수용체의 CD25 서브유닛 (CD25+), 및 전사 인자 포크헤드 박스 P3 (FOXP3+)의 발현을 특징으로 한다 (Sakaguchi, Annu Rev Immunol 22, 531-62 (2004)). 일부 경우에, 용어 "통상적인 $CD4^+$ T 세포"는 비-Treg $CD4^+$ T 세포를 $CD4^+$ Treg와 구별하는 데 사용된다.

[0128] 변이체: 용어 "변이체", "단백질 변이체" 또는 "변이체 단백질" 또는 "변이체 폴리펩티드"는 적어도 하나의 아미노산 변형, 치환 또는 결실에 의해 모 폴리펩티드와 상이한 폴리펩티드를 지칭하도록 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 모 폴리펩티드는 자연 발생 또는 야생형 (WT) 폴리펩티드일 수 있거나, 또는 WT 폴리펩티드의 변형된 버전일 수 있다. 용어 변이체 폴리펩티드는 폴리펩티드 자체, 폴리펩티드를 포함하는 조성물, 또는 이를 코딩하는 핵산 서열을 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 변이체 폴리펩티드는 모 폴리펩티드와 비교하여 약 1 내지 약 10개, 대안적으로 약 1 내지 약 8개, 대안적으로 약 1 내지 약 7개, 대안적으로 약 1 내지 약 5개, 대안적으로 약 1 내지 약 4개, 대안적으로 약 1 내지 약 3개, 대안적으로 1 내지 2개의 아미노산 변형, 치환, 또는 결실, 또는 대안적으로 단일 아미노산 아미노산 변형, 치환, 또는 결실을 포함한다. 변이체는 변이체가 유래된 모 폴리펩티드와 적어도 약 99% 동일하거나, 대안적으로 적어도 약 98% 동일하거나, 대안적으로 적어도 약 97% 동일하거나, 대안적으로 적어도 약 95% 동일하거나, 대안적으로 적어도 약 90% 동일할 수 있다.

[0129] 야생형: 본원에서 "야생형" 또는 "WT" 또는 "천연"은 대립유전자 변이를 포함하여 자연에서 발견되는 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열을 의미한다. 야생형 단백질, 폴리펩티드, 항체, 이뮤노글로불린, IgG 등은 인간의 손으로 변형되지 않은 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0130] 설명

[0131] 본 개시내용은 gp130의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 단일 도메인 항체를 포함하는 gp130 결합 분자를 제공한다. 일부 실시양태에서, gp130은 인간 gp130이다. 일부 실시양태에서, gp130은 뮤린 (또는 마우스) gp130이다.

[0132] 인간 gp130

[0133] 한 실시양태에서, 인간 gp130 수용체 서브유닛 (hgp130)의 세포외 도메인에 특이적으로 결합한다. hgp130은 22개 아미노산 N-말단 신호 서열을 포함하는 918개 아미노산 전구체로서 발현되며, 신호 서열이 번역후 절단되어 896개 아미노산의 성숙 단백질을 제공한다. 정규 전장 산 hgp130 전구체 (신호 펩티드 포함)는 하기 아미노산 서열을 갖는 918개 아미노산의 폴리펩티드이다.

MLTLQTWLVQALFIFLTTESTGELLDPCGYISPESPVVQLHSNFTAVCVLKEK
CMDYFHVNANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTF
GQLEQNVYGITIISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTL
KSEWATHKFADCKAKRDTPTSCTVDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDH
INFDPVYKVKPNPPHNLSVINSEELSSILKLTWTNPSIKSVIILKYNIQYRTKDA
STWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKEDGKGYWSDWSEE
ASGITYEDRPSKAPSFWYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPFEANGKILDYEV
TLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTIPACD
FQATHPVMDLKAFPKDNMLWVEWTTPRESVKKYILEWCVLSDKAPCITDW
QQEDGTVHRTYLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPSK
GPTVRTKKVGKNEAVLEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSS
HTEYTLSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIEAIVVPV
CLAFLLTTLLGVLFCFNKRDLIKKHIWPNVPDPSKSHIAQWSPHTPPRHNFN
SKDQMYSDGNFTDVSVVEIEANDKKPFPEDLKSLDLFKKEKINTEGHSSGIG
GSSCMSSSRPSISSSDENESSQNTSSTVQYSTVVHSGYRHQVPSVQVFSR
SESTQPLLDSEERPEDLQLVDHVDGGDGILPRQQYFKQNCSQHESSPDISH
FERSKQVSSVNEEDFVRLKQQISDHISQSCGSGQMKMFQEVSAADAFGPG
TEGQVERFETVGMEAATDEGMPKSYLPQTVRQGGYMPQ (SEQ ID NO:1)

[0134]

[0135] 본 개시내용의 목적을 위해, 본원에 기재된 바와 같은 인간 gp130 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 넘버링은 이 정규 서열 (유니프롯 참조 번호 P40189, 서열식별번호: 1)의 넘버링에 따라 이루어진다. 서열식별번호: 1의 아미노산 1-22는 hgp130의 신호 펩티드로서 확인되고, 서열식별번호: 1의 아미노산 23-619는 세포외 도메인으로서 확인되고, 서열식별번호: 1의 아미노산 620-641은 막횡단 도메인으로서 확인되고, 서열식별번호: 1의 아미노산 642-918은 세포내 도메인으로서 확인된다.

[0136] gp130의 ECD에 결합하는 항체를 생성하기 위해, 면역화는 hgp130의 세포외 도메인을 사용하여 수행될 수 있다. hgp130의 세포외 도메인은 하기 서열의 597개 아미노산의 폴리펩티드이다.

ELLDPCGYISPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNANYIVWKTNHFTI
PKEQYTIINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGITIISGLPPEKPK
NLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEWATHKFADCKAKRDTPT
SCTVDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVKPNPPHNLSVIN
SEELSSILKLTWTNPSIKSVIILKYNIQYRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTV
QDLKPFTEYVFRIRCMKEDGKGYWSDWSEEASGITYEDRPSKAPSFWYKID
PSHTQGYRTVQLVWKTLPPFEANGKILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLT
VNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQATHPVMDLKAFPKDNML
WVEWTTPRESVKKYILEWCVLSDKAPCITDWQQEDGTVHRTYLRGNLAES
KCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPSKGPTVRTKKVGKNEAVLEWD
QLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSSHTEYTLSSLTSDTLYMVRMA
AYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIE (SEQ ID NO:278)

[0137]

[0138] 마우스 gp130

[0139] 한 실시양태에서, 마우스 또는 뮤린 gp130 수용체 서브유닛 (mgp130)의 세포외 도메인에 특이적으로 결합한다. mgp130은 22개 아미노산 N-말단 신호 서열을 포함하는 917개 아미노산 전구체로서 발현되며, 신호 서열이 번역후 절단되어 895개 아미노산의 성숙 단백질을 제공한다. 정규 전장 산 mgp130 전구체 (22개 아미노산 신호 펩티드 포함)는 하기 아미노산 서열을 갖는 917개 아미노산의 폴리펩티드이다.

MSAPRIWLAQALLFFLTTESIGQLLEPCGYIYPEFPVVQRGSNFTAICVLKEA
CLQHYYVNASYIVWKTNHAAVPREQVTVINRTTSSVTFTDVVLPSVQLTCNI
LSFGQIEQNVYGVTMLSGFPPDKPTNLTCIVNEGKNMLCQWDPGRETYLET
NYTLKSEWATEKFPDCQSKHGTSCMVSYMPTYYVNIEVWVEAENALGKVS
SESINFDPVDKVKPTPPYNLSVTNSEELSSILKLSWVSSGLGGLLDLKSDIQY
RTKDASTWIQVPLEDTMSPRTSFTVQDLKPFTEYVFRIRSIKDSGKGYWSD
WSEEASGTTYEDRPSRPPSFWYKTNPSHGQEYRSVRLIWKALPLSEANGKI
LDYEVILTQSKSVSQTYTVTGTELTVNLTNDRYVASLAARNKVGKSAAAVLTI
PSPHVTAAYSVVNLKAFPKDNLLWVEWTPPPKPVSKYILEWCVLSENAPCV
EDWQQEDATVNRTHLRGRLLESKCYQITVTPVFATGPGGSESLKAYLKQAA
PARGPTVRTKKVGKNEAVLAWDQIPVDDQNGFIRNYSISYRTSVGKEMVVH
VDSSHTEYTLSSLSSDTLYMVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIEAI
VVPVCLAFLLTTLLGVLFCFNKRDLIKKHIWPNVPDPSKSHIAQWSPHTPPR
HNFNSKDQMYSDGNFTDVSVVEIEANNKKPCPDDLKSVDLFKKEKVSTEGH
SSGIGGSSCMSSSRPSISSNEENESAQSTASTVQYSTVVHSGYRHQVPSV
QVFSRSESTQPLLDSEERPEDLQLVDSVDGGDEILPRQPYFKQNCSQPEAC
PEISHFERSNQVLSGNEEDFVRLKQQQVSDHISQPYGSEQRRLFQEGSTAD
ALGTGADGQMERFESVGMETTIDEEIPKSYLPQTVRQGGYMPQ
(SEQ ID NO:279)

[0140]

[0141] 본 개시내용의 목적을 위해, 본원에 기재된 바와 같은 mgp130 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 넘버링은 이 정규 서열 (유니프롯 참조 번호 Q00560, 서열식별번호: 279)의 넘버링에 따라 이루어진다. 서열식별번호: 279의 아미노산 1-22는 mgp130의 신호 펩티드로서 확인되고, 서열식별번호: 279의 아미노산 23-617은 세포외 도메인으로서 확인되고, 서열식별번호: 279의 아미노산 618-639는 막횡단 도메인으로서 확인되고, 서열식별번호: 279의 아미노산 640-917은 세포내 도메인으로서 확인된다.

[0142] gp130의 ECD에 결합하는 항체를 생성하기 위해, 면역화는 mgp130의 세포외 도메인을 사용하여 수행될 수 있다. mgp130 수용체의 세포외 도메인은 하기 서열의 595개 아미노산의 폴리펩티드이다.

QLLEPCGYIYPEFPVVQRGSNFTAICVLKEACLQHYYVNASYIVWKTNHAAV
PREQVTVINRTTSSVTFTDVVLPSVQLTCNILSFGQIEQNVYGVTMLSGFPP
DKPTNLTCIVNEGKNMLCQWDPGRETYLETNYTLKSEWATEKFPDCQSKH
GTSCMVSYMPTYYVNIEVWVEAENALGKVSSESINFDPVDKVKPTPPYNLS
VTNSEELSSILKLSWVSSGLGGLLDLKSDIQYRTKDASTWIQVPLEDTMSPR
TSFTVQDLKPFTEYVFRIRSIKDSGKGYWSDWSEEASGTTYEDRPSRPPSF
WYKTNPSHGQEYRSVRLIWKALPLSEANGKILDYEVILTQSKSVSQTYTVTG
TELTVNLTNDRYVASLAARNKVGKSAAAVLTIPSPHVTAAYSVVNLKAFPKD
NLLWVEWTPPPKPVSKYILEWCVLSENAPCVEDWQQEDATVNRTHLRGRL
LESKCYQITVTPVFATGPGGSESLKAYLKQAAPARGPTVRTKKVGKNEAVL
AWDQIPVDDQNGFIRNYSISYRTSVGKEMVVHVDSSHTEYTLSSLSSDTLY
MVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIE (SEQ ID NO:280)

[0143]

[0144] **gp130 결합 분자 및 단일 도메인 항체의 확인**

[0145] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 단일 도메인 항체 (sdAb)이다. 본 개시내용은 모든 gp130-발현 세포 상에서 발견되는 인간 gp130 이소형 (hgp130)의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 단일 도메인 항체 (sdAb)를 포함하는 gp130 결합 분자에 관한 것이다.

[0146] 단일-도메인 항체 (sdAb)는 단일 단량체 가변 항체 도메인을 함유하는 항체이다. 전장 항체와 같이, sdAb는 항원 결정기에 특이적으로 결합할 수 있다. hgp130 결합 VHH 단일-도메인 항체는 hgp130의 세포외 도메인 또는 그의 면역학적 활성 단편으로 면역화된 낙타과 포유동물 (예를 들어, 낙타, 라마, 단봉낙타, 알파카 및 구아나코)로부터 단리된 중쇄 항체로부터 조작될 수 있다. sdAb 및 VHH의 설명은, 예를 들어 문헌 [De Greve et al., (2019) Curr Opin Biotechnol. 61:96-101; Ciccarese, et al., (2019) Front Genet. 10:997: Chanier and Chames (2019) Antibodies (Basel) 8(1); 및 De Vlieger, et al. (2018) Antibodies (Basel) 8(1)]에서 찾아볼 수 있다. 대안적으로, hgp130 단일 도메인 항체는 hgp130의 세포외 도메인 또는 그의 면역학적 활성 단편으로 면역화된 연골 어류로부터 단리된 IgNAR 중쇄 항체로부터 단리된 중쇄 항체로부터 조작될 수 있다. hgp130 결합 sdAb는 또한 hgp130의 세포외 도메인 또는 그의 면역학적 활성 단편으로 면역화된 인간, 래트, 토끼를 포함한 다른 포유동물 종으로부터의 이뮤노글로불린 G (IgG) 이소형으로부터의 이량체 가변 도메인을 분할함으로써 수득될 수 있다. sdAb에 대한 대부분의 연구가 현재 중쇄 가변 도메인에 기초하지만, 경쇄로부터 유래된 sdAb는 또한 항원 면역화 서열을 포함하는 표적 단백질에 특이적으로 결합하는 것으로 밝혀졌다 (Moller et al., J Biol Chem. 285(49):38348-38361, 2010).

[0147] 일부 실시양태에서, sdAb는 VHH이다. VHH는 단일 단량체 중쇄 가변 항체 도메인을 갖는 sdAb의 유형이다. 전통적인 항체와 유사하게, VHH는 특이적 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 예시적인 VHH는 대략 12-15 kDa의

분자량을 가지며, 이는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄로 구성된 전통적인 포유동물 항체 (150-160 kDa)보다 훨씬 더 작다. VHH는 천연적으로 경쇄가 없는 낙타과 포유동물 (예를 들어, 낙타, 라마, 단봉낙타, 알파카 및 구아나코)에서 발견되거나 그로부터 생산될 수 있다.

[0148] 실험

[0149] 본 개시내용의 단일 도메인 항체를 gp130 수용체의 세포외 도메인으로의 면역화에 의해 낙타로부터 수득하였다. 본 개시내용의 gp130 VHH 분자는 실질적으로 실시예의 교시에 따라 생성되었다. 간략하게, gp130의 세포외 도메인, 인간 IgG1 힌지 도메인 도메인 및 인간 IgG1 중쇄 Fc를 포함하는 재조합적으로 생산된 융합 단백질을 함유하는 아주반트화된 조성물의 피하 투여에 의해 수주의 기간에 걸쳐 인간 gp130 및 마우스 gp130의 ECD로 낙타를 순차적으로 면역화시켰다. 면역화 후, 적절한 크기의 VHH-힌지-CH2-CH3 종의 혈액 샘플로부터 추출된 RNA를 전사시켜 DNA 서열을 생성하고, 소화시켜 VHH 도메인을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 대략 400 bp의 단편을 확인하였다. 단리된 서열을 제한 엔도뉴클레아제로 소화시켜 his-태그를 코딩하는 서열과 인 프레임으로 파지미드 벡터 내로의 삽입을 용이하게 하고, 이. 콜라이(*E. coli*) 내로 형질전환시켜 파지 라이브러리를 생성하였다. 파지 라이브러리의 다수회 라운드의 바이오패닝을 수행하여 gp130 (적절한 경우 인간 또는 마우스)의 ECD에 결합된 VHH를 확인하였다. 주변세포질 추출물 ELISA (PE-ELISA)를 위해 개별 파지 클론을 96-웰 플레이트 포맷으로 단리하고, 선택적 결합을 비색 결정에 의해 확인하였다. gp130 항원에 대한 특이적 결합을 입증한 gp130 결합 분자를 단리하고, 서열분석하고, 서열을 분석하여 VHH 서열, CDR을 확인하고, 고유한 VHH 클론형을 확인하였다. 본원에 사용된 용어 "클론형"은 동일한 B-세포 전구 세포로부터 기원하는 결합 분자의 집합, 특히 동일한 배선 패밀리에 속하고, 동일한 CDR3 길이를 갖고, CDR3 서열에서 70% 이상의 상동성을 갖는 항원 결합 분자의 집합을 지칭한다. hgp130 ECD 항원에 대한 특이적 결합을 입증하는 VHH 분자 (항-인간 gp130 VHH) 및 이러한 VHH로부터 단리된 CDR은 표 1에 제공된다. ngp130 ECD 항원에 대한 특이적 결합을 입증하는 VHH 분자 (항-마우스 gp130 VHH) 및 이러한 VHH로부터 단리된 CDR은 표 3에 제공된다. 표 1 및 3의 VHH를 코딩하는 핵산 서열은 각각 표 2 및 4에 제공된다.

[0150] 상기 내용에 따라 생성된 VHH 분자의 결합 특성을 보다 충분히 특징화하고 결합 친화도를 평가하기 위해, 각각의 인간 및 마우스 VHH 클론형의 대표적인 예를 실질적으로 본원의 실시예 5의 교시에 따라 표면 플라즈몬 공명에 의한 분석에 적용하였다. 이들 SPR 실험의 결과는 하기 표 6 및 7에 제공된다.

[0151]

표 6: hGP130-his에 결합하는 항-hGP130 모노-Fc VHH (리간드)
(항원: 시노 바이올로지칼, 카탈로그# 10974)

리간드	SEQ ID NO:	k_{ON} (1/Ms)	k_{OFF} (1/s)	친화도 (nM)	Rmax (RU)	로드 (RU)	계산된 Rmax (RU)	표면 활성
DR591	2	5.9E+04	1.9E-03	33	52	84.6	252	21%
DR592	3	1.6E+05	5.9E-03	38	142.3	147	437	33%
DR593	4	2.5E+05	2.1E-02	82	64.2	110	326	20%
DR594	5	1.6E+05	9.5E-03	58	96.9	153	455	21%
DR595	6	1.8E+05	7.3E-03	41	127	128	379	33%
DR596	7	1.9E+05	8.2E-03	44	68.8	83.6	249	28%

표 7: hGP130-his에 결합하는 항-mGP130 모노-Fc VHH (리간드) (항원: 시노 바이올로지칼, 카탈로그# 10974)

리간드	SEQ ID NO:	k_{ON} (1/Ms)	k_{OFF} (1/s)	친화도 (nM)	Rmax (RU)	로드 (RU)	계산된 Rmax (RU)	표면 활성
mgp130_VHH48	74	4.3E+04	1.8E-03	42	120	194	80	150%
mgp130_VHH44	70	2.0E+05	1.2E-03	6	116.3	95.7	39	296%
mgp130_VHH6	32	1.3E+05	3.0E-02	229	60.5	181	75	81%
mgp130_VHH13	39	1.1E+05	3.7E-03	35.6	19.1	247	102	19%
mgp130_VHH16	42	2.1E+04	3.6E-04	17.4	73.3	240	99	74%
mgp130_VHH5	31	9.0E+04	8.1E-03	90	145.9	189	78	188%

[0152]

[0153] 표 6 및 7에 제시된 데이터에 의해 예시된 바와 같이, 본 개시내용의 교시에 따라 생성된 gp130 결합 분자는 특이적 결합을 나타내고, gp130의 세포외 도메인에 대한 다양한 친화도를 제공하였다.

[0154] 일부 경우에, 다양한 포유동물 종으로부터의 gp130 수용체의 세포외 도메인 사이의 서열 또는 구조적 유사성으로 인해, 제1 포유동물 종의 gp130로부터 유래된 항원 (예를 들어, hgp130-ECD)으로의 면역화는 1종 이상의 추가의 포유동물 종의 gp130 수용체에 특이적으로 결합하는 항체를 제공할 수 있다. 이러한 항체는 "교차-반응성"인 것으로 명명된다. 예를 들어, 인간 유래 항원 (예를 들어, hgp130-ECD)을 사용한 낙타류의 면역화는 뮤린 및 인간 수용체에 교차-반응성인 항체를 생성할 수 있다. 다른 포유동물 종으로부터 유래된 수용체에 대한 항체의 교차-반응성의 평가는, 예를 들어 본원의 다른 곳에 기재된 결합 친화도 및/또는 특이적 결합의 평가와 관련된 방법, 예컨대 유동 세포측정법 또는 SPR을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 결과적으로, 용어 "인간 gp130 VHH" 또는 "hgp130 VHH"의 사용은 단지 VHH가 유래된 낙타류의 면역화에 사용된 gp130 항원의 종이 인간 gp130 (예를 들어, hgp130 ECD, 서열식별번호: 278)임을 나타내지만, 다른 포유동물 종의 gp130 분자에 대한 VHH의 특이적 결합 친화도에 관하여 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다. 유사하게, 용어 "마우스 gp130 VHH" 또는 "mgp130 VHH"의 사용은 단지 VHH가 유래된 낙타류의 면역화에 사용된 gp130 항원의 종이 뮤린 gp130 (예를 들어, mgp130 ECD, 서열식별번호: 280)임을 나타내지만, 다른 포유동물 종의 gp130 분자에 대한 VHH의 특이적 결합 친화도에 관하여 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

[0155] 본 개시내용은 서열식별번호: 2-7 중 어느 하나의 폴리펩티드에 대해 적어도 75%, 대안적으로 80%, 대안적으로 90%, 대안적으로 95%, 대안적으로 98%, 또는 대안적으로 99% 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 gp130 결합 분자를 제공한다.

[0156] 본 개시내용은 서열식별번호: 26-74 중 어느 하나의 폴리펩티드에 대해 적어도 75%, 대안적으로 80%, 대안적으로 90%, 대안적으로 95%, 대안적으로 98%, 또는 대안적으로 99% 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 gp130 결합 분자를 제공한다.

[0157] 본 개시내용은 본원에 제공된 표 1의 행에 기재된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 gp130 결합 분자를 제공한다. 일부 실시양태에서, CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 독립적으로 본원에 제공된 표 1의 행에 기재된 서열에 대해 적어도 90% (예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 서열 동일성을 포함하거나, 또는 0, 1, 2 또는 3개의 아미노산 변화, 임의로 보존적 아미노산 변화를 가질 수 있다.

[0158] 본 개시내용은 본원에 제공된 표 3의 행에 기재된 바와 같은 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 gp130 결합 분자를 제공한다. 일부 실시양태에서, CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 독립적으로 본원에 제공된 표 3의 행에 기재된 서열에 대해 적어도 90% (예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 서열 동일성을 포함하거나, 또는 0, 1, 2 또는 3개의 아미노산 변화, 임의로 보존적 아미노산 변화를 가질 수 있다.

[0159] **단일 도메인 항체의 변형된 형태**

[0160] *CDR 그라프팅된 sdAb*

[0161] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 sdAb는 CDR 그라프팅된 gp130 결합 sdAb이다. 항체, 중쇄 항체, 및 그로부터 유래된 sdAb로부터 수득된 CDR을 문헌 [Saerens, et al. (2005) J. Mol Biol 352:597-607]에 기재된 바와 같이 대안적 프레임워크 상에 그라프팅하여 CDR-그라프팅된 sdAb를 생성할 수 있다. 일부 실시양태에

서, 본 개시내용은 CDR 그라프팅된 gp130 결합 sdAb를 포함하는 gp130 결합 분자를 제공하고, 상기 CDR-그라프팅된 gp130 결합 sdAb는 상기 표 1A의 행에 제시된 바와 같은 CDR1, 2 및 3의 세트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 CDR 그라프팅된 gp130 결합 sdAb를 포함하는 gp130 결합 분자를 제공하고, 상기 CDR-그라프팅된 gp130 결합 sdAb는 상기 표 2의 행에 제시된 바와 같은 CDR1, 2 및 3의 세트를 포함한다.

[0162] *키메라 및 인간화 sdAb*

[0163] 임의의 프레임워크 영역이 본원에 기재된 바와 같은 CDR과 함께 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, gp130 결합 sdAb는 CDR이 하나의 종 (예를 들어, 낙타)으로부터 유래되고 프레임워크 및/또는 불변 영역이 또 다른 종 (예를 들어, 인간 또는 마우스)으로부터 유래된 키메라 sdAb이다. 구체적 실시양태에서, 프레임워크 영역은 인간 또는 인간화 서열이다. 따라서, hgp130 결합 VHH로부터 유래된 인간화 gp130 결합 sdAb는 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 간주된다. 낙타류 단일 도메인 항체의 인간화를 위한 기술은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Vincke, et al. (2009) General Strategy to Humanize a Camelid Single-domain Antibody and Identification of a Universal Humanized Nanobody Scaffold J. Biol. Chem. 284(5)3273-3284]을 참조한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 V_HH는 인간 프레임워크 영역을 함유하도록 인간화될 수 있다. 인간화 V_HH를 생성하는 데 사용될 수 있는 인간 배선의 예는 VH3-23 (예를 들어, 유니프롯 ID: P01764), VH3-74 (예를 들어, 유니프롯 ID: A0A0B4J1 X 5), VH3-66 (예를 들어, 유니프롯 ID: A0A0C4DH42), VH3-30 (예를 들어, 유니프롯 ID: P01768), VH3-11 (예를 들어, 유니프롯 ID: P01762), 및 VH3-9 (예를 들어, 유니프롯 ID: P01782)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0165] *N-연결된 글리코실화 부위의 제거*

[0166] 일부 실시양태에서, gp130 결합 sdAb의 아미노산 서열 (특히 CDR 서열)이 글리코실화 모티프, 특히 서열 Asn-X-Ser (N-X-S) 또는 Asn-X-Thr (N-X-T) (여기서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)의 N-연결된 글리코실화 모티프를 함유할 수 있는 것이 가능하다. 이러한 경우에, 글리코실화를 방지하기 위해 N-연결된 글리코실화 모티프의 서열을 변형시킴으로써 이러한 N-연결된 글리코실화 모티프를 제거하는 것이 바람직하다. 일부 실시양태에서, Asn-X-Ser (N-X-S) N-연결된 글리코실화 모티프의 제거는 Asn-X-Ser (N-X-S) N-연결된 글리코실화 모티프의 Asn (N) 잔기 및/또는 Ser (S) 잔기의 보존적 아미노산 치환의 혼입에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, Asn-X-Thr (N-X-T) N-연결된 글리코실화 모티프의 제거는 Asn-X-Thr (N-X-T) N-연결된 글리코실화 모티프의 Asn (N) 잔기 및/또는 Thr (T) 잔기의 보존적 아미노산 치환의 혼입에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 원핵생물 숙주 세포의 제거는 재조합 단백질의 글리코실화를 위한 메카니즘을 제공하지 않으며, 재조합 gp130 결합 sdAb를 생산하기 위해 원핵생물 발현 시스템을 사용하는 경우에 N-연결된 글리코실화 부위를 제거하기 위한 서열의 변형이 제거될 수 있다.

[0167] *추가의 작용제를 포함하는 gp130 결합 분자*

[0168] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 치료제, 화학적, 광학적 또는 방사성 활성제 (그의 조합 포함)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 추가의 생물학적 활성제에 접합된 gp130 단일 도메인 항체 (sdAb)를 포함한다. 적어도 1종의 이러한 생물학적, 화학적, 광학적 또는 방사성 활성제의 접합은 gp130 결합 sdAb에 추가의 생물학적 또는 화학적 특성을 부여하며, 조합은 추가의 또는 대안적 유용성을 보유하는 gp130 결합 분자를 제공한다.

[0169] 예를 들어, 추가의 작용제는 하기 중 1종 이상으로부터 선택된 분자일 수 있다: 면역조정제 (예를 들어, 면역원); 수용해도를 개선시키는 분자 (예를 들어, 수용성 중합체 및 친수성 분자, 예컨대 당); 생체내 반감기를 연장시키는 담체 분자 (예를 들어, PEG화, Fc 융합 또는 아실화); 검출 검정에 사용하기 위한 항체의 생성 (예를 들어, 에피토프 태그), 정제의 용이성을 증진시키는 것 (예를 들어, 킬레이트화 펩티드, 예컨대 폴리-His 태그); 특정한 세포 또는 조직 유형에 선택적 표적화 gp130 결합 분자를 제공하는 표적화 도메인; 치료제 (예를 들어, 소분자 또는 폴리펩티드 작용제를 포함한 치료제); 광학 또는 전자기 센서에 대한 가시성을 갖는 작용제 (예를 들어, 방사성뉴클레오티드 또는 형광 작용제). 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커 또는 비-절단가능한 링커이다. 본원에서 고려되는 gp130 결합 분자에서의 절단가능한 링커의 사용은 gp130 결합 분자의 내재화 시 세포내 세포질 내로의 치료제의 방출을 용이하게 한다. 비-절단가능한 링커는 gp130 결합 분자의 소화시에 방출을 허용할 것이거나, 또는 이는 항체로부터의 방출을 필요로 하지 않는 작용제 (예를 들어, 영상화제)와 함께 사용될 수 있다.

[0170] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 링커를 통해 연결된 추가의 작용제와 안정하게 회합된 gp130 결합 sdAb를 포함한다. 링커는 gp130 결합 분자의 2개의 요소 (예를 들어, hgp130 결합 VHH 및 PEG 중합체) 사이의 공유 연결이다. 링커는 공유 결합, 화학적 링커 또는 펩티드 링커일 수 있다. 적합한 링커는 일반적으로 gp130 결합 sdAb와 연결된 작용제(들) 사이의 일부 이동을 허용하기에 충분한 길이의 "가요성 링커"를 포함한다. 화학적 링커의 예는 아릴 아세틸렌, 2-10개의 단량체 단위를 함유하는 에틸렌 글리콜 올리고머, 디아민, 이산, 아미노산 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 펩티드 링커이다. 적합한 펩티드 링커는 용이하게 선택될 수 있고, 임의의 적합한 길이, 예컨대 1개 아미노산 (예를 들어, Gly), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 10-20, 20-30, 30-50개 또는 50개 초과의 아미노산일 수 있다. 적합한 펩티드 링커는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 가요성 아미노산 잔기, 예컨대 글리신 및 세린을 함유하는 펩티드 링커를 포함한다. 가요성 링커의 예는 글리신 중합체 $(G)_n$, 글리신-세린 중합체, 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체, 및 다른 가요성 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 비교적 비구조화되어 있고, 따라서 성분들 사이의 중성 테더로서 작용할 수 있다. 가요성 링커의 추가의 예는 글리신 중합체 $(G)_n$, 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체, 글리신-세린 중합체를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 비교적 비구조화되어 있고, 따라서 성분들 사이의 중성 테더로서 작용할 수 있다. 이러한 링커 서열의 다량체 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 10-20, 20-30, 또는 30-50개)는 함께 연결되어 본원에 개시된 gp130 결합 sdAb에 이종 아미노산 서열을 접합시키는 데 사용될 수 있는 가요성 링커를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커는 화학식 (GGGS)n, (GGGSG)n, (GGGGS)n, (GGS)nG, 또는 (GGSG)n을 갖고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 선택된 정수이다.

[0171] *면역조정제*

[0172] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 면역조정제 (면역접합체)를 포함한다. 본 개시내용의 hgp130 결합 sdAb에 접합될 수 있는 면역조정제는 불활성화 바이러스 입자, 불활성화 박테리아 독소, 예컨대 디프테리아, 파상풍, 콜레라 또는 류코톡신 분자로부터의 톡소이드, 불활성화 박테리아 및 수지상 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 면역접합체는 gp130 또는 gp130을 발현하는 세포에 대한 면역 반응을 용이하게 하는 데 유용하다.

[0173] *플래그 태그*

[0174] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 항원 태그, 예컨대 FLAG 서열을 포함하는 gp130 결합 분자를 제공한다. FLAG 서열은 본원에 기재된 바와 같이 비오티닐화되고, 고도로 특이적인 항-FLAG 항체에 의해 인식된다 (예를 들어, 문헌 [Blanar et al. (1992) Science 256:1014 및 LeClair, et al. (1992) PNAS-USA 89:8145] 참조). 일부 실시양태에서, gp130 결합 sdAb 폴리펩티드는 C-말단 c-myc 에피토프 태그를 추가로 포함한다.

[0175] *킬레이트화 펩티드*

[0176] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 전이 금속 킬레이트화 폴리펩티드 서열을 포함하는 gp130 결합 분자를 제공한다. 이러한 전이 금속 킬레이트화 도메인의 혼입은 스미스(Smith) 등의 미국 특허 번호 4,569,794 (1986년 2월 11일에 허여됨)에 기재된 바와 같이 고정된 금속 친화성 크로마토그래피 (IMAC)의 정제를 용이하게 한다. 본 발명의 gp130 결합 분자의 실시에 유용한 전이 금속 킬레이트화 폴리펩티드의 예는 상기 문헌 [Smith, et al.] 및 도벨리(Dobeli) 등의 미국 특허 번호 5,320,663 (1995년 5월 10일에 허여됨)에 기재되어 있으며, 그의 전체 교시내용은 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 gp130 결합 분자의 실시에 유용한 특정한 전이 금속 킬레이트화 폴리펩티드는 3-6개의 인접 히스티딘 잔기를 포함하는 폴리펩티드, 예컨대 6-히스티딘 $(His)_6$ 펩티드이고, 관련 기술분야에서 빈번하게 "His-태그"로 지칭된다. 재조합 단백질에 대한 정제 "핸들"을 제공하는 것 이외에도 또는 SPR 센서 칩 상의 고정화를 용이하게 하기 위하여, hgp130 결합 분자의 킬레이트화 펩티드에의 접합은 실질적으로 앤더슨(Anderson) 등, 미국 특허 번호 5,439,829 (1995년 8월 8일에 허여됨) 및 문헌 [Hale, J.E (1996) Analytical Biochemistry 231(1):46-49)]의 교시에 따라 동역학적으로 불활성 또는 동역학적으로 불안정한 복합체로서 전이 금속 이온의 gp130 발현 세포로의 표적화된 전달을 용이하게 한다. 전이 금속 이온은 리포터 분자, 예컨대 형광 화합물 또는 방사성 작용제, 예컨대 방사선 영상화제 또는 치료제이다.

[0177] *담체 분자*

[0178] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 sdAb는 1종 이상의 담체 분자에 접합될 수 있다. 담체 분자는 전형적으로, 생체내에서 안정화 및/또는 연장된 작용 지속기간을 제공하여 이러한 분자를 하기 기재된 바와 같

은 제약 제제의 제조에 사용되는 통상적인 담체 분자와 구별하는, 크고 천천히 대사되는 거대분자이다. gp130 결합 분자 내로 혼입될 수 있는 생체내 담체의 예는 단백질 (인간 혈청 알부민을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 지방산 (아실화); 폴리사카라이드 ((N- 및 O-연결된) 당, 세파로스, 아가로스, 셀룰로스 또는 셀룰로스를 포함하나 이에 제한되지는 않음); 폴리펩티드 아미노산 공중합체; 아실화 또는 폴리시알릴화, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중합체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0179] *수용성 중합체*

[0180] 일부 실시양태에서, gp130 결합 sdAb는 1종 이상의 수용성 중합체에 접합된다. 본 발명의 gp130 결합 분자의 실시에 유용한 수용성 중합체의 예는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리-프로필렌 글리콜 (PPG), 폴리사카라이드 (폴리비닐피롤리돈, 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜의 공중합체, 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리올레핀계 알콜, 폴리사카라이드, 폴리-알파-히드록시산, 폴리비닐 알콜 (PVA), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린 (POZ), 폴리(N-아크릴로일모르폴린) 또는 그의 조합을 포함한다.

[0181] 폴리에틸렌 글리콜

[0182] 한 실시양태에서, 담체 분자는 폴리에틸렌 글리콜 ("PEG") 중합체이다. 단백질에의 PEG 중합체의 접합 (PEG화)은 생물학적 작용제의 혈청 반감기의 연장을 위한 널리 확립된 방법이다. PEG화 폴리펩티드는 폴리펩티드에 각각 부착된 1, 2, 3개 (또는 그 초과)의 PEG 모이어티를 포함하는 폴리펩티드를 나타내기 위해 모노PEG화, 디PEG화, 트리PEG화 (등)로 추가로 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG는 sdAb에 직접적으로 (예를 들어, 리신 측쇄, 시스테인의 술프히드릴 기 또는 N-말단 아민을 통해) 공유결합으로 부착될 수 있거나, 또는 임의로 PEG와 sdAb 사이에 링커를 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 각각 상이한 아미노산 잔기에 부착된 1개 초과의 PEG 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 부위 특이적 PEG화를 용이하게 하기 위해 비-천연 아미노산 측쇄가 비-천연 아미노산에 혼입됨으로써 sdAb가 변형될 수 있다. 다른 실시양태에서, 시스테인 술프히드릴 측쇄를 통한 부위-특이적 PEG화를 용이하게 하기 위해 sdAb 내의 1개 이상의 위치에서 시스테인 잔기가 치환될 수 있다.

[0183] 일부 경우에, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 N-말단 글루타민 ("1Q") 잔기를 보유한다. N-말단 글루타민 잔기는 생리학적 조건에서 또는 그 근처에서 자발적으로 고리화되어 피로글루타메이트 (pE)를 형성하는 것으로 관찰되었다. (예를 들어, 문헌 [Liu, et al. (2011) J. Biol. Chem. 286 (13): 11211-11217] 참조). 일부 실시양태에서, 피로글루타메이트의 형성은 특히 알데히드 화학이 N-말단 PEG화에 사용되는 경우에 N-말단 PEG 접합을 복잡하게 한다. 결과적으로, 본 개시내용의 gp130 결합 분자를 PEG화할 때, 특히 알데히드 화학이 사용될 때, 위치 1에 아미노산 (예를 들어, 1Q)을 갖는 gp130 결합 분자는 위치 1에서 대안적 아미노산으로 치환되거나 또는 위치 1에서 결실된다 (예를 들어, des-1Q). 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 Q1E 및 Q1D 군으로부터 선택된 아미노산 치환을 포함한다.

[0184] 폴리펩티드 서열에 대한 접합에 적합한 PEG는 일반적으로 실온에서 물에 가용성이고, 하기 화학식을 갖고:

[0185] $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$,

[0186] 여기서 R은 수소 또는 보호기, 예컨대 알킬 또는 알칸올 기이고, n은 1 내지 1000의 정수이다. R이 보호기인 경우, 이는 일반적으로 1 내지 8개의 탄소를 갖는다. PEG는 선형 또는 분지형일 수 있다. 분지형 PEG 유도체, "성상-PEG" 및 멀티-아암 PEG가 본 개시내용에 의해 고려된다.

[0187] gp130 결합 분자에 사용된 PEG의 분자량은 임의의 특정한 범위로 제한되지 않는다. gp130 결합 분자의 PEG 성분은 약 5 kDa 초과, 약 10 kDa 초과, 약 15 kDa 초과, 약 20 kDa 초과, 약 30 kDa 초과, 약 40 kDa 초과, 또는 약 50 kDa 초과의 분자 질량을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 분자 질량은 약 5 kDa 내지 약 10 kDa, 약 5 kDa 내지 약 15 kDa, 약 5 kDa 내지 약 20 kDa, 약 10 kDa 내지 약 15 kDa, 약 10 kDa 내지 약 20 kDa, 약 10 kDa 내지 약 25 kDa, 또는 약 10 kDa 내지 약 30 kDa이다. 선형 또는 분지형 PEG 분자는 약 2,000 내지 약 80,000 달톤, 대안적으로 약 2,000 내지 약 70,000 달톤, 대안적으로 약 5,000 내지 약 50,000 달톤, 대안적으로 약 10,000 내지 약 50,000 달톤, 대안적으로 약 20,000 내지 약 50,000 달톤, 대안적으로 약 30,000 내지 약 50,000 달톤, 대안적으로 약 20,000 내지 약 40,000 달톤, 대안적으로 약 30,000 내지 약 40,000 달톤의 분자량을 갖는다. gp130 결합 분자의 한 실시양태에서, PEG는 2개의 20 kD 아암을 포함하는 40 kD 분지형 PEG이다.

[0188] 본 개시내용은 또한 1개 초과의 PEG 모이어티를 포함하며, 여기서 PEG는 다양한 상이한 크기 값을 갖고, 따라서

다양한 상이한 PEG가 특정 비로 존재하는 gp130 결합 분자를 고려한다. 예를 들어, PEG화 gp130 결합 분자의 제조에서, 일부 조성물은 모노-, 디-, 트리- 및 쿼드라-PEG화 sdAb 접합체의 혼합물을 포함한다. 일부 조성물에서, 모노-PEG화 종의 백분율은 18-25%이고, 디-PEG화 종의 백분율은 50-66%이고, 트리-PEG화 종의 백분율은 12-16%이고, 쿼드라-PEG화 종의 백분율은 최대 5%이다. 이러한 복합 조성물은 관련 기술분야에 공지된 반응 조건 및 정제 방법에 의해 제조될 수 있다. 크로마토그래피를 사용하여 접합체 분획을 분리할 수 있고, 이어서 예를 들어 목적하는 수의 PEG가 부착된 접합체를 함유하고, 비변형된 단백질 서열로부터 및 다른 수의 PEG가 부착된 접합체로부터 정제된 분획이 확인된다.

[0189] PEG화는 폴리펩티드의 N-말단의 α-아미노기, 리신 잔기의 측쇄 상의 엡실론 아미노기, 및 히스티딘 잔기의 측쇄 상의 이미다졸 기에서 가장 빈번하게 발생한다. 대부분의 재조합 폴리펩티드는 단일 알파 및 다수의 엡실론 아미노 및 이미다졸 기를 보유하기 때문에, 다수의 위치 이성질체가 링커 화학에 따라 생성될 수 있다.

[0190] 2가지 널리 사용되는 제1 세대 활성화된 모노메톡시 PEG (mPEG)는 숙신이미딜 카르보네이트 PEG (SC-PEG; 예를 들어 문헌 [Zalipsky, et al. (1992) Biotehnol. Appl. Biochem 15:100-114] 참조) 및 벤조트리아졸 카르보네이트 PEG (BTC-PEG; 예를 들어 돌렌스(Dolence) 등의 미국 특허 번호 5,650,234 참조)이며, 이들은 리신 잔기와 우선적으로 반응하여 카르바메이트 연결을 형성하지만, 히스티딘 및 티로신 잔기와도 반응하는 것으로 공지되어 있다. PEG-알데히드 링커의 사용은 환원성 아미노화를 통한 폴리펩티드의 N-말단 상의 단일 부위를 표적화한다.

[0191] PEG는 폴리펩티드 서열 중 1개 이상의 유리 아미노 또는 카르복실 기와 폴리에틸렌 글리콜 사이의 결합을 매개하는 말단 반응성 기 ("스페이서")를 통해 본 개시내용의 gp130 결합 분자에 결합될 수 있다. 유리 아미노 기에 결합될 수 있는 스페이서를 갖는 PEG는 N-히드록시숙시닐이미드 폴리에틸렌 글리콜을 포함하며, 이는 폴리에틸렌 글리콜의 숙신산 에스테르를 N-히드록시숙시닐이미드에 의해 활성화시킴으로써 제조될 수 있다.

[0192] 일부 실시양태에서, sdAb의 PEG화는 부위 특이적 PEG화를 용이하게 하는 독특한 측쇄를 보유하는 비-천연 아미노산의 혼입에 의해 용이해진다. 이러한 폴리펩티드의 부위 특이적 PEG화를 달성하기 위해 기능적 모이어티를 제공하도록 폴리펩티드 내로 비-천연 아미노산을 혼입시키는 것은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 프타친(Ptacin) 등의 PCT 국제 출원 번호 PCT/US2018/045257 (2018년 8월 3일에 출원되고, 2019년 2월 7일에 국제 공개 번호 WO 2019/028419 A1로 공개됨)을 참조한다.

[0193] PEG화 gp130 결합 분자의 PEG 모이어티는 선형 또는 분지형일 수 있다. 분지형 PEG 유도체, "성상-PEG" 및 멀티-아암 PEG가 본 개시내용에 의해 고려된다. 본 개시내용의 실시에 유용한 PEG의 구체적 실시양태는 10 kDa 선형 PEG-알데히드 (예를 들어, 선브라이트(Sunbright)® ME-100AL, 노프 아메리카 코포레이션(NOF America Corporation), 미국 10601 뉴욕주 화이트 플레인즈 원 노스 브로드웨이), 10 kDa 선형 PEG-NHS 에스테르 (예를 들어, 선브라이트® ME-100CS, 선브라이트® ME-100AS, 선브라이트® ME-100GS, 선브라이트® ME-100HS, 노프), 20 kDa 선형 PEG-알데히드 (예를 들어, 선브라이트® ME-200AL, 노프), 20 kDa 선형 PEG-NHS 에스테르 (예를 들어, 선브라이트® ME-200CS, 선브라이트® ME-200AS, 선브라이트® ME-200GS, 선브라이트® ME-200HS, 노프), 20 kDa 2-아암 분지형 PEG-알데히드, 2개의 10 kDA 선형 PEG 분자를 포함하는 20 kDA PEG-알데히드 (예를 들어, 선브라이트® GL2-200AL3, 노프), 20 kDa 2-아암 분지형 PEG-NHS 에스테르, 2개의 10 kDA 선형 PEG 분자를 포함하는 20 kDa PEG-NHS 에스테르 (예를 들어, 선브라이트® GL2-200TS, 선브라이트® GL200GS2, 노프), 40 kDa 2-아암 분지형 PEG-알데히드, 2개의 20 kDA 선형 PEG 분자를 포함하는 40 kDA PEG-알데히드 (예를 들어, 선브라이트® GL2-400AL3), 40 kDa 2-아암 분지형 PEG-NHS 에스테르, 2개의 20 kDA 선형 PEG 분자를 포함하는 40 kDA PEG-NHS 에스테르 (예를 들어, 선브라이트® GL2-400AL3, 선브라이트® GL2-400GS2, 노프), 선형 30 kDa PEG-알데히드 (예를 들어, 선브라이트® ME-300AL) 및 선형 30 kDa PEG-NHS 에스테르를 포함한다.

[0194] *Fc 융합체*

[0195] 일부 실시양태에서, 담체 분자는 Fc 분자 또는 그의 단량체 서브유닛이다. 일부 실시양태에서, 이량체 Fc 분자는 "노브-인투-홀 변형"을 보유하도록 조작될 수 있다. 노브-인투-홀 변형은 문헌 [Ridgway, et al. (1996) Protein Engineering 9(7):617-621] 및 1998년 3월 24일에 허여된 미국 특허 번호 5,731,168, 2010년 1월 5일에 허여된 미국 특허 번호 7,642,228, 2010년 4월 13일에 허여된 미국 특허 번호 7,695,936, 및 2012년 7월 10일에 허여된 미국 특허 번호 8,216,805에 보다 충분히 기재되어 있다. 노브-인투-홀 변형은 CH3 도메인 내의 2개의 이뮤노글로불린 중쇄 사이의 경계면에서의 변형을 지칭하며, 여기서 i) 제1 중쇄의 CH3 도메인에서, 아미노산 잔기는 보다 큰 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 (예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체되어 표면으로부터 돌출부 ("노브")를 생성하고, ii) 제2 중쇄의 CH3 도메인에서, 아미노산 잔기는 보다 작은 측쇄를 갖는 아미노

산 잔기 (예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)로 대체되어, 제1 CH3 도메인의 돌출 측쇄 ("노브")가 제2 CH3 도메인 내의 공동에 의해 수용되는 제2 CH3 도메인 내의 경계면 내에 공동 ("홀")을 생성한다. 한 실시양태에서, "노브-인투-홀 변형"은 항체 중쇄 중 하나에서의 아미노산 치환 T366W 및 임의로 아미노산 치환 S354C, 및 항체 중쇄 중 다른 하나에서의 아미노산 치환 T366S, L368A, Y407V 및 임의로 Y349C를 포함한다. 또한, Fc 도메인은 하나의 쇄 상의 위치 S354 및 다른 쇄 상의 Y349에서의 시스테인 잔기의 도입에 의해 변형될 수 있으며, 이는 Fe 영역에서 2개의 항체 중쇄 사이의 디술피드 가교를 안정화시킨다 (Carter, et al. (2001) Immunol Methods 248, 7-15). 노브-인투-홀 포맷은 "노브" 변형을 갖는 제1 Fc 단량체 상의 제1 폴리펩티드 (예를 들어, gp130 결합 sdAb) 및 "홀" 변형을 보유하는 제2 Fc 단량체 상의 제2 폴리펩티드의 발현을 용이하게 하여 이종이량체 폴리펩티드 접합체의 발현을 용이하게 하는 데 사용된다.

[0196] *표적화 도메인*

[0197] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 폴리펩티드 서열 ("표적화 도메인")을 갖는 다가 (예를 들어, 2가) 융합 단백질의 성분으로서 제공되어, 이러한 표적화 도메인에 특이적으로 결합하는 세포 표면 분자를 발현하는 특정한 세포 유형 또는 조직에 대한 선택적 결합을 용이하게 하고, 임의로 gp130 결합 sdAb 서열과 융합 단백질의 표적화 도메인의 서열 사이에 링커가 혼입된다.

[0198] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 gp130 결합 분자에 대한 표적화 도메인에 작동가능하게 연결됨으로써 특정한 세포 유형 세포에 표적화될 수 있다. 본원에 사용된 용어 표적화 도메인은 표적 세포의 표면 상에 발현된 분자에 특이적으로 결합하는 모이어티를 지칭한다. 표적화 도메인은 표적 세포의 표면 상에 발현된 1종 이상의 세포 표면 분자 (예를 들어, T 세포 수용체)에 특이적으로 결합하는 임의의 모이어티일 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 gp130+ T 세포이다.

[0199] 일부 실시양태에서, 표적화 도메인은 수용체에 대한 리간드이다. 일부 실시양태에서, 표적화 도메인은 T 세포의 표면 상에 발현된 수용체에 대한 리간드이다. 일부 실시양태에서, 리간드는 시토카인이다. 일부 실시양태에서, 시토카인은 인터류킨, 인터페론 및 그의 기능적 유도체로 이루어진 군을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 시토카인은 T-세포의 표면 상에 발현된 그의 동족 리간드에 결합하는 IL2, IL3, IL4, IL7, IL9, IL12, IL15, IL18, IL21, IL22, IL23, IL27, IL28, IL34, 및 그의 변형된 버전 또는 단편으로 이루어진 군을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 시토카인은 인터페론 알파, 인터페론 a2b, 인터페론 감마, 또는 인터페론 람다, 및 T-세포의 표면 상에 발현된 그의 동족 리간드에 결합하는 그의 변형된 버전 또는 단편으로 이루어진 군을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0200] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 (a) gp130 결합 분자 및 (b) 제2 세포 표면 분자의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 제2 결합 분자를 포함하는 다가 결합 분자를 제공하고, 여기서 gp130 결합 분자 및 제2 결합 분자는 임의로 화학적 또는 폴리펩티드 링커를 통해 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 곤잘레즈(Gonzalez) 등의 PCT/US2018/021301 (2018년 10월 4일에 WO 2018/182935 A1로서 공개됨)에 기재된 다가 결합 분자의 제조에 유용하다. 문헌 [Gonzalez, et al.]의 교시에 따라, 제2 결합 분자는 (i) gp130이 세포에서 JAK/STAT 경로를 활성화시키는 천연 리간드에 반응하여 신호전달 복합체를 형성하는 수용체 이외의 시토카인 수용체의 성분; (ii) 수용체 티로신 키나제; 또는 (iii) TNFR 슈퍼패밀리 구성원의 세포외 도메인에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 제2 표면 분자는 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, InsR, IGF1R, InsRR, PDGFRα, PDGFRβ, CSF1R/Fms, cKit, Flt- 3/Flk2, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, PTK7/CCK4, TrkA, TrkB, TrkC, Ror1, Ror2, MuSK, Met, Ron, Axl, Mer, Tyro3, Tie1, Tie2, EphA1-8, EphA10, EphB1-4, EphB6, Ret, Ryk, DDR1, DDR2, Ros, LMR1, LMR2, LMR3, ALK, LTK, SuRTK106/STYK1로부터 선택된 티로신 키나제이다. 일부 실시양태에서, 제2 표면 분자는 TNFR1 (TNFRSF1A), TNFR2 (TNFRSF1B; TNFRSF2), 41-BB (TNFRSF9); AITR (TNFRSF18); BCMA (TNFRSF17), CD27 (TNFRSF7), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), 사멸 수용체 1 (TNFRSF10C), 사멸 수용체-3 (TNFRSF25), 사멸 수용체 4 (TNFRSF10A), 사멸 수용체 5 (TNFRSF10B), 사멸 수용체-6 (TNFRSF21), 디코이 수용체-3 (TNFRSF6B), 디코이 수용체 2 (TNFRSF10D), EDAR, Fas (TNFRSF6), HVEM (TNFRSF14), LTBR (TNFRSF3), OX40 (TNFRSF4), RANK (TNFRSF11A), TACI (TNFRSF13B), Troy (TNFRSF19), XEDAR (TNFRSF27), 오스테오프로테게린 (TNFRSF11B), TWEAK 수용체 (TNFRSF12A), BAFF 수용체 (TNFRSF13C), NGF 수용체 (TNFRSF16)로부터 선택된 TNFR 슈퍼패밀리 구성원이다.

[0201] 일부 실시양태에서, 표적화 도메인은 GD2, BCMA, CD19, CD33, CD38, CD70, GD2, IL3Ra2, CD19, 메소텔린, Her2, EpCam, Muc1, ROR1, CD133, CEA, EGRFRVIII, PSCA, GPC3, Pan-ErbB 및 FAP로 이루어진 군으로부터 선택된 종양 세포와 회합된 세포 표면 분자 (예를 들어, 종양 세포 수용체에 대한 동족 리간드)에 특이적으로 결합

하는 폴리펩티드이다.

[0202] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자의 표적화 도메인은 항체 (VHH, scFv 등과 같은 분자를 포함하도록 상기 정의된 바와 같음)이다. gp130 결합 분자의 표적화 도메인으로서 혼입될 수 있는 항체의 예는 항-GD2 항체, 항-BCMA 항체, 항-CD19 항체, 항-CD33 항체, 항-CD38 항체, 항-CD70 항체, 항-GD2 항체 및 IL3Ra2 항체, 항-CD19 항체, 항-메소텔린 항체, 항-Her2 항체, 항-EpCam 항체, 항-Muc1 항체, 항-ROR1 항체, 항-CD133 항체, 항-CEA 항체, 항-PSMA 항체, 항-EGRFRVIII 항체, 항-PSCA 항체, 항-GPC3 항체, 항-Pan-ErbB 항체 및 항-FAP 항체로 이루어진 군을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0203] 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 또한 또 다른 항체에 연결되어, 예를 들어 이중특이적 또는 다중특이적 항체를 형성할 수 있다.

[0204] *표지*

[0205] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 하나 이상의 표지에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 표지는 영상화제, 진단제로서의 사용을 용이하게 하기 위해, 또는 세포 분류 절차에 사용하기 위해 혼입된다. 용어 표지는 형광 표지, 생물학적 활성 효소 표지, 방사성동위원소 (예를 들어, 방사성 이온), 핵자기 공명 활성 표지, 발광 표지 또는 자기 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, gp130 결합 sdAb (예를 들어, gp130 결합 VHH) 분자는 영상화 표지와 안정하게 회합 (예를 들어, 공유, 배위 공유)된다. 용어 영상화 표지는 진단 절차를 사용하여 gp130 결합 sdAb (또는 그의 대사물)의 확인, 추적 및/또는 국재화를 용이하게 하는 서명인 임의의 다양한 화합물을 기재하는 데 사용된다. 영상화 표지의 예는 형광 화합물, 방사성 화합물, 및 영상화 방법 (예를 들어, X선, 초음파)에 광선을 통과시키지 않는 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 영상화 표지로서 유용한 방사성 화합물의 예는 테크네튬-99m (^{99m}Tc), 인듐-111 (^{111}In), 아이오딘-131 (^{131}I), 아이오딘-123 (^{123}I), 아이오딘-125 (^{125}I), 갈륨-67 (^{67}Ga), 및 루테튬-177 (^{177}Lu), 인 (^{32}P), 탄소 (^{14}C), 삼중수소 (^{3}H), 이트륨 (^{90}Y), 악티늄 (^{225}Ac), 아스타틴 (^{211}At), 레늄 (^{186}Re), 비스무트 (^{212}Bi 또는 ^{213}Bi), 및 로듐 (^{188}Rh)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0206] *치료제*

[0207] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 치료제에 작동가능하게 연결된다. 치료제의 예는 치료 소분자 (예를 들어, 화학요법제) 또는 생물학적 치료제, 예컨대 항체, 세포독성 또는 세포증식억제성 화합물, 방사성동위원소, 식물, 진균 또는 박테리아 기원의 분자, 또는 생물학적 단백질 (예를 들어, 단백질 독소) 또는 입자 (예를 들어, 나노-입자 또는 재조합 바이러스 입자, 예를 들어 바이러스 코트 단백질을 통함), 치료 항체, 화학요법제 (본원에 보다 충분히 기재된 바와 같음)를 포함한다.

[0208] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자에 작동가능하게 연결되는 치료제는 단거리 방사선 방출체, 예를 들어 단거리 고에너지 a-방출체이다. 이러한 방사성동위원소의 예는 알파-방출체, 베타-방출체, 감마-방출체 또는 베타/감마 방출체를 포함한다. 치료제로서 유용한 방사성동위원소는 이트륨 90 (^{90}Y), 루테튬-177 (^{177}Lu), 악티늄-225 (^{225}Ac), 아스타틴-211 (^{211}At), 레늄-186 (^{186}Re), 비스무트-212 (^{212}Bi), 비스무트-213 (^{213}Bi), 및 로듐-188 (^{188}Rh)을 포함한다.

[0209] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 세포독성제 (또는 그의 유도체), 예컨대 메이탄시놀 또는 DM1 메이탄시노이드), 탁산, 또는 칼리케아미신, 슈도모나스 외독소 A, 데보우가닌, 리신 독소, 디프테리아 독소, 아마톡신, 예컨대 a-아마니틴, 사포린, 메이탄신, 메이탄시노이드, 아우리스타틴, 안트라시클린, 칼리케아미신, 이리노테칸, SN-38, 두오카르마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 이량체, 인돌리노벤조디아제핀, 및 인돌리노벤조디아제핀 이량체, 또는 그의 변이체에 작동가능하게 연결된다.

[0210] **gp130 결합 분자의 합성:**

[0211] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 폴리펩티드이다. 그러나, 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자의 단지 일부만이 폴리펩티드이고, 예를 들어 여기서 gp130 결합 분자는 비-펩티딜 도메인을 포함한다 (예를 들어, PEG gp130 결합 sdAb 접합체, 방사성뉴클레오티드 gp130 결합 sdAb 접합체, 또는 소분자 gp130 결합 sdAb 접합체). 하기는 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 부분 (도메인)의 고체 상 및 재조합 합성을 가능하게 하는 지침을 제공한다. gp130 결합 분자의 단지 일부만이 폴리펩티드인 실시양태에서, gp130 결

합 분자의 펩티딜 도메인(들)은 목적하는 gp130 결합 분자의 합성을 완료하기 위해 추가의 프로세싱을 겪을 수 있는, 과정에서의 중간체인 것으로 이해될 것이다. gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인은 하기에 보다 상세히 기재된 바와 같은 재조합 또는 고체 상 합성을 포함한 폴리펩티드의 구축을 위한 통상적인 방법론에 의해 생산될 수 있다.

[0212] *화학적 합성*

[0213] 재조합 분자 생물학적 기술에 의해 변경된 핵산 분자의 발현을 통해 돌연변이체 폴리펩티드를 생성하는 것 이외에도, gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인은 화학적으로 합성될 수 있다. 화학적으로 합성된 폴리펩티드는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 생성된다. 화학적 합성은 기재된 특성을 나타내는 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인의 화학적 수단에 의한 펩티드의 직접 합성을 포함한다. 이 방법은 특정한 분자(예를 들어, PEG)의 연결을 용이하게 하는 목적하는 위치에 천연 및 비천연 아미노산 둘 다를 혼입시킬 수 있다.

[0214] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인은 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인의 화학적 합성은 액체-상 또는 고체-상을 통해 진행될 수 있다. 고체-상 펩티드 합성 (SPPS)은 비천연 아미노산의 혼입 및/또는 펩티드/단백질 백본 변형을 허용한다. 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 합성하는 데 이용가능한 다양한 형태의 SPPS가 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Ganesan A. (2006) Mini Rev. Med. Chem. 6:3-10; 및 Camarero J.A. et al., (2005) Protein Pept Lett. 12:723-8]). 화학적 합성 과정에서, 알파 관능기 및 임의의 반응성 측쇄는 아미드 결합을 연결하기 위한 조건 하에 안정하지만 형성된 펩티드 쇄를 손상시키지 않으면서 용이하게 절단될 수 있는 산-불안정성 또는 염기-불안정성 기로 보호될 수 있다.

[0215] 고체 상 합성에서, N-말단 또는 C-말단 아미노산은 적합한 지지체 물질에 커플링될 수 있다. 적합한 지지체 물질은 합성 과정의 단계적 축합 및 절단 반응을 위한 시약 및 반응 조건에 대해 불활성이고 사용되는 반응 매질에 용해되지 않는 것들이다. 상업적으로 입수가능한 지지체 물질의 예는 반응성 기 및/또는 폴리에틸렌 글리콜로 개질된 스티렌/디비닐벤젠 공중합체; 클로로메틸화 스티렌/디비닐벤젠 공중합체; 히드록시메틸화 또는 아미노메틸화 스티렌/디비닐벤젠 공중합체 등을 포함한다. 보호된 아미노산의 연속적 커플링은 펩티드 합성에서 통상적인 방법에 따라, 전형적으로 자동화 펩티드 합성기에서 수행될 수 있다.

[0216] 고체 상 합성의 종료 시, 펩티드는 지지체 물질로부터 절단되면서 동시에 측쇄 보호기를 절단한다. 수득된 펩티드는 소수성 흡착 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 분포 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 역상 HPLC를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 크로마토그래피 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0217] *재조합 생산*

[0218] 대안적으로, 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인은 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 폴리펩티드의 재조합 생산의 전형적인 실시에서, 목적하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열은 발현이 달성될 숙주 세포에 적합한 발현 벡터 내로 혼입되고, 핵산 서열은 벡터에 의해 코딩되고 표적 숙주 세포에서 기능적인 하나 이상의 발현 제어 서열에 작동가능하게 연결된다. 재조합 단백질은 숙주 세포의 파괴를 통해 또는 분비 리더 서열 (신호 펩티드)이 폴리펩티드 내로 혼입되는 경우에 세포 배지로부터 회수될 수 있다. 재조합 단백질은 혼입을 포함한 추가의 사용을 위해 정제 및 농축될 수 있다.

[0219] *gp130 결합 분자를 코딩하는 핵산 서열의 합성*

[0220] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인은 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인 (또는 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 포함하는 융합 단백질)을 코딩하는 핵산 서열을 사용하는 재조합 방법에 의해 생산된다. gp130 결합 분자의 목적하는 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 핵산 서열은 올리고뉴클레오티드 합성기를 사용하는 화학적 수단에 의해 합성될 수 있다.

[0221] 핵산 분자는 폴리펩티드를 코딩하는 서열로 제한되지 않고; 코딩 서열 (예를 들어, gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인의 코딩 서열)로부터 상류 또는 하류에 있는 일부 또는 모든 비-코딩 서열이 또한 포함될 수 있다. 분자 생물학 분야의 통상의 기술자는 핵산 분자를 단리하기 위한 통상적인 절차에 친숙하다. 이들은, 예를 들어 제한 엔도뉴클레아제로의 게놈 DNA의 처리에 의해, 또는 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)의 수행에 의해 생성될 수 있다. 핵산 분자가 리보핵산 (RNA)인 경우에, 분자는 예를 들어 시험관내 전사에 의해 생산될 수 있다.

[0222] gp130 결합 분자 (및 그의 융합체)의 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 핵산 분자는 자연 발생 서열, 또는 자연 발

생한 것과 상이하지만 유전자 코드의 축중성으로 인해 동일한 폴리펩티드를 코딩하는 서열을 함유할 수 있다. 이들 핵산 분자는 RNA 또는 DNA (예를 들어, 게놈 DNA, cDNA, 또는 합성 DNA, 예컨대 포스포르아미다이트-기반 합성에 의해 생산된 것), 또는 이들 유형의 핵산 내의 뉴클레오티드의 조합 또는 변형으로 이루어질 수 있다. 또한, 핵산 분자는 이중-가닥 또는 단일-가닥 (즉, 센스 또는 안티센스 가닥)일 수 있다.

[0223] gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 핵산 서열은 핵산 서열의 맞춤 합성을 제공하는 다양한 상업적 공급원으로부터 수득될 수 있다. 본 개시내용의 인간 gp130 결합 분자의 아미노산 서열 변이체는 관련 기술 분야에 널리 공지된 유전자 코드에 기초하여 코딩 서열에 적절한 뉴클레오티드 변화를 도입함으로써 제조된다. 이러한 변이체는 언급된 바와 같은 잔기의 삽입, 치환 및/또는 명시된 결실을 나타낸다. 최종 구축물이 본원에 정의된 바와 같은 목적하는 생물학적 활성을 보유하는 한, 삽입, 치환 및/또는 명시된 결실의 임의의 조합이 최종 구축물에 도달하도록 이루어질 수 있다.

[0224] gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 DNA 서열을 구축하고 이들 서열을 적합하게 형질전환된 숙주에서 발현시키는 방법은 PCR-보조 돌연변이유발 기술을 사용하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인에 대한 아미노산 잔기의 결실 또는 부가로 이루어진 돌연변이는 또한 표준 재조합 기술로 이루어질 수 있다. 결실 또는 부가의 경우에, gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 핵산 분자는 적절한 제한 엔도뉴클레아제로 임의로 소화된다. 생성된 단편은 직접적으로 발현되거나, 또는 예를 들어 이를 제2 단편에 라이게이션함으로써 추가로 조작될 수 있다. 핵산 분자의 2개의 말단이 서로 중첩되는 상보적 뉴클레오티드를 함유하는 경우에 라이게이션이 용이해질 수 있지만, 평활-말단 단편이 또한 라이게이션될 수 있다. PCR-생성된 핵산은 또한 다양한 돌연변이체 서열을 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0225] 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인은 직접적으로 뿐만 아니라 이종 폴리펩티드, 예를 들어 신호 서열 또는 성숙 gp130 결합 분자의 N-말단 또는 C-말단에 특이적 절단 부위를 갖는 다른 폴리펩티드와의 융합 폴리펩티드로서 재조합적으로 생산될 수 있다. 일반적으로, 신호 서열은 벡터의 성분일 수 있거나, 또는 이는 벡터 내로 삽입되는 코딩 서열의 일부일 수 있다. 선택된 이종 신호 서열은 바람직하게는 숙주 세포에 의해 인식되고 프로세싱되는 (즉, 신호 펩티다제에 의해 절단되는) 것이다. 일부 실시양태에서, 신호 서열은 gp130 결합 분자와 천연적으로 회합된 신호 서열 (즉, 인간 gp130 신호 서열)이다. 신호 서열의 포함은 gp130 결합 분자가 제조되는 재조합 세포로부터 gp130 결합 분자를 분비하는 것이 바람직한지 여부에 따라 달라진다. 선택된 세포가 원핵 세포인 경우, 일반적으로 DNA 서열이 신호 서열을 코딩하지 않는 것이 바람직하다. 선택된 세포가 진핵 세포인 경우, 일반적으로 신호 서열이 코딩되는 것이 바람직하고, 가장 바람직하게는 야생형 IL-2 신호 서열이 사용된다. 대안적으로, 이종 포유동물 신호 서열, 예컨대 동일하거나 관련된 종의 분비된 폴리펩티드로부터의 신호 서열, 뿐만 아니라 바이러스 분비 리더, 예를 들어 단순 포진 gD 신호가 적합할 수 있다. 재조합 숙주 세포가 효모 세포, 예컨대 사카로미세스 세레비지아에(*Saccharomyces cerevisiae*)인 경우, 알파 교배 인자 분비 신호 서열은 싱(Singh)의 미국 특허 번호 7,198,919 B1에 기재된 바와 같이 gp130 결합 분자의 배양 배지 내로의 세포외 분비를 달성하기 위해 사용될 수 있다.

[0226] 발현될 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인이 키메라 (예를 들어, gp130 결합 분자 및 이종 폴리펩티드 서열을 포함하는 융합 단백질)로서 발현되는 경우에, 키메라 단백질은 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인의 전부 또는 일부를 코딩하는 제1 서열 및 이종 폴리펩티드의 전부 또는 일부를 코딩하는 제2 서열을 포함하는 하이브리드 핵산 분자에 의해 코딩될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인은 박테리아 발현된 단백질의 정제를 용이하게 하기 위해 헥사-히스티딘 태그에, 또는 진핵 세포에서 발현된 단백질의 정제를 용이하게 하기 위해 헤마글루티닌 태그에 융합될 수 있다. 첫 번째 및 두 번째로, 이는 융합 단백질의 요소의 배향을 제한하는 것으로 이해되어서는 안되며, 이종 폴리펩티드는 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인의 N-말단 및/또는 C-말단에서 연결될 수 있다. 예를 들어, N-말단은 표적화 도메인에 연결될 수 있고, C-말단은 헥사-히스티딘 태그 정제 핸들에 연결될 수 있다.

[0227] 발현될 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인 (또는 융합체/키메라)의 완전한 아미노산 서열을 사용하여 역-번역된 유전자를 구축할 수 있다. gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 함유하는 DNA 올리고머가 합성될 수 있다. 예를 들어, 목적하는 폴리펩티드의 부분을 코딩하는 몇몇 작은 올리고뉴클레오티드를 합성한 후 라이게이션할 수 있다. 개별 올리고뉴클레오티드는 전형적으로 상보적 조립을 위한 5' 또는 3' 오버행을 함유한다.

[0228] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 핵산 서열은 특정한 숙주 세포 유형에서의 발현을 용이하게 하기 위해 "코돈 최적화"될 수 있다. 포유동물, 효모 및 박테리아 숙주 세포를 포함한 매

우 다양한 발현 시스템에서의 코돈 최적화를 위한 기술은 널리 공지되어 있으며, 다양한 숙주 세포 유형에서의 발현을 위한 코돈 최적화된 서열을 제공하기 위한 온라인 도구가 존재한다. 예를 들어, 문헌 [Hawash, et al., (2017) 9:46-53 및 Mauro and Chappell in Recombinant Protein Expression in Mammalian Cells: Methods and Protocols, edited by David Hacker (Human Press New York)]을 참조한다. 추가적으로, 코돈 최적화된 핵산 서열의 제조를 보조하기 위해 무료로 이용가능한 다양한 웹 기반 온-라인 소프트웨어 패키지가 존재한다.

[0229] *발현 벡터*

[0230] 일단 조립되면 (합성, 부위-지정 돌연변이유발 또는 또 다른 방법에 의함), gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 핵산 서열이 발현 벡터 내로 삽입될 것이다. 다양한 숙주 세포에서 사용하기 위한 다양한 발현 벡터가 이용가능하고, 전형적으로 발현을 위한 숙주 세포에 기초하여 선택된다. 발현 벡터는 전형적으로 하기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 복제 기점, 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터 및 전사 종결 서열. 벡터는 바이러스 벡터, 플라스미드 벡터, 통합 벡터 등을 포함한다. 플라스미드는 비-바이러스 벡터의 예이다. 재조합 폴리펩티드의 효율적인 발현을 용이하게 하기 위해, 발현될 폴리펩티드 서열을 코딩하는 핵산 서열은 선택된 발현 숙주에서 기능적인 전사 및 번역 조절 제어 서열에 작동가능하게 연결된다.

[0231] 발현 벡터는 전형적으로 선택 마커로도 명명되는 선택 유전자를 함유한다. 이 유전자는 선택 배양 배지에서 성장된 형질전환된 숙주 세포의 생존 또는 성장에 필요한 단백질을 코딩한다. 선택 유전자를 함유하는 벡터로 형질전환되지 않은 숙주 세포는 배양 배지에서 생존하지 않을 것이다. 전형적인 선택 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소, 예를 들어 암피실린, 네오마이신, 메토트렉세이트 또는 테트라시클린에 대한 내성을 부여하거나, (b) 영양요구성 결핍을 보완하거나, 또는 (c) 복합 배지로부터 이용가능하지 않은 중요한 영양소를 공급하는 단백질을 코딩한다.

[0232] 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인에 대한 발현 벡터는 숙주 유기체에 의해 인식되고 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 핵산 서열에 작동가능하게 연결된 조절 서열을 함유한다. 용어 "조절 제어 서열", "조절 서열" 또는 "발현 제어 서열"은 프로모터, 인핸서, 및 다른 발현 제어 요소 (예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 예를 들어, 문헌 [Goeddel (1990) in Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185 (Academic Press, San Diego CA USA)]을 참조한다. 조절 서열은 많은 유형의 숙주 세포에서 뉴클레오티드 서열의 구성적인 발현을 지시하는 것 및 특정 숙주 세포에서만 뉴클레오티드 서열의 발현을 지시하는 것 (예를 들어, 조직-특이적 조절 서열)을 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 발현 벡터의 설계가 형질전환될 숙주 세포의 선택, 목적하는 단백질의 발현 수준 등과 같은 인자에 좌우될 수 있음을 인지할 것이다. 발현 제어 서열을 선택하는 데 있어서, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 다양한 인자가 고려되어야 한다. 이들은, 예를 들어 서열의 상대 강도, 그의 제어가능성, 및 특히 잠재적 2차 구조와 관련하여 대상 gp130 결합 분자를 코딩하는 실제 DNA 서열과의 상용성을 포함한다.

[0233] 일부 실시양태에서, 조절 서열은 예를 들어 발현이 추구되는 세포 유형에 기초하여 선택되는 프로모터이다. 프로모터는 구조 유전자의 개시 코돈의 상류 (5')에 위치하는 비번역 서열 (일반적으로 약 100 내지 1000 bp이내)이며, 이는 작동가능하게 연결된 특정한 핵산 서열의 전사 및 번역을 제어한다. 이러한 프로모터는 전형적으로 2가지 부류, 즉 유도성 및 구성적 프로모터로 나뉜다. 유도성 프로모터는 배양 조건의 일부 변화, 예를 들어 영양소의 존재 또는 부재 또는 온도의 변화에 반응하여 그의 제어 하에 DNA로부터 증가된 수준의 전사를 개시하는 프로모터이다. 다양한 잠재적 숙주 세포에 의해 인식되는 다수의 프로모터가 널리 공지되어 있다.

[0234] T7 프로모터는 박테리아에 사용될 수 있고, 폴리헤드린 프로모터는 곤충 세포에 사용될 수 있고, 시토메갈로바이러스 또는 메탈로티오네인 프로모터는 포유동물 세포에 사용될 수 있다. 또한, 고등 진핵생물의 경우에, 조직-특이적 및 세포 유형-특이적 프로모터가 널리 이용가능하다. 이들 프로모터는 신체 내의 주어진 조직 또는 세포 유형에서 핵산 분자의 발현을 지시하는 그의 능력으로 인해 그렇게 명명된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 핵산의 발현을 지시하는 데 사용될 수 있는 다수의 프로모터 및 다른 조절 요소를 잘 알고 있다.

[0235] 포유동물 숙주 세포에서 벡터로부터의 전사는 프로모터가 숙주 세포 시스템과 상용성인 한, 예를 들어 바이러스, 예컨대 폴리오마 바이러스, 계두 바이러스, 아데노바이러스 (예컨대 인간 아데노바이러스 혈청형 5), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 시토메갈로바이러스, 레트로바이러스 (예컨대 뮤린 줄기 세포 바이러스), B형 간염 바이러스 및 가장 바람직하게는 원숭이 바이러스 40 (SV40)의 게놈으로부터, 이종 포유동물 프로모터, 예를 들어 액틴 프로모터, PGK (포스포글리세레이트 키나제) 또는 이뮤노글로불린 프로모터로부터, 열-쇼

크 프로모터로부터 수득된 프로모터에 의해 제어될 수 있다. SV40 바이러스의 초기 및 후기 프로모터는 SV40 바이러스 복제 기점을 또한 함유하는 SV40 제한 단편으로서 편리하게 수득된다.

[0236] 고등 진핵생물에 의한 전사는 종종 인핸서 서열을 벡터 내로 삽입함으로써 증가된다. 인핸서는 그의 전사를 증가시키기 위해 프로모터에 작용하는, 통상적으로 약 10 내지 300 bp의 DNA의 시스-작용 요소이다. 인핸서는 인트론 내에서 뿐만 아니라 코딩 서열 자체 내에서 전사 단위에 대해 5' 및 3'에서 발견되어 상대적으로 배향과 위치에 비의존적이다. 많은 인핸서 서열이 현재 포유동물 유전자 (글로빈, 엘라스타제, 알부민, 알파-태아단백질 및 인슐린)로부터 공지되어 있다. 그러나, 전형적으로 진핵 세포 바이러스로부터의 인핸서가 사용될 것이다. 예는 복제 기점의 후기 측의 SV40 인핸서, 시토메갈로바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 기점의 후기 측의 폴리오마 인핸서, 및 아데노바이러스 인핸서를 포함한다. 인핸서는 위치 5' 또는 3'에서 코딩 서열까지 발현 벡터 내로 스플라이싱될 수 있지만, 바람직하게는 프로모터로부터 5'의 부위에 위치한다. 진핵 숙주 세포에 사용되는 발현 벡터는 또한 전사의 종결 및 mRNA의 안정화에 필요한 서열을 함유할 것이다. 이러한 서열은 통상적으로 진핵 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 5' 및 때때로 3' 비번역 영역으로부터 이용가능하다. 상기 열거된 성분 중 하나 이상을 함유하는 적합한 벡터의 구축은 표준 기술을 이용한다.

[0237] 삽입된 핵산 분자의 전사를 용이하게 하는 서열에 추가로, 벡터는 복제 기점, 및 선택 마커를 코딩하는 다른 유전자를 함유할 수 있다. 예를 들어, 네오마이신-내성 (neoR) 유전자는 그것이 발현되는 세포에 G418 내성을 부여하고, 따라서 형질감염된 세포의 표현형 선택을 허용한다. 마커 또는 리포터 유전자의 추가의 예는 베타-락타마제, 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제 (CAT), 아데노신 데아미나제 (ADA), 디히드로폴레이트 리덕타제 (DHFR), 히그로마이신-B-포스포트랜스퍼라제 (HPH), 티미딘 키나제 (TK), lacZ (베타-갈락토시다제를 코딩함), 및 크산틴 구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 (XGPRT)를 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 주어진 조절 요소 또는 선택 마커가 특정한 실험 상황에서 사용하기에 적합한지 여부를 용이하게 결정할 수 있다. 발현 벡터의 적절한 조립은 뉴클레오티드 서열분석, 제한 맵핑, 및 적합한 숙주에서의 생물학적 활성 폴리펩티드의 발현에 의해 확인될 수 있다.

[0238] *숙주 세포*

[0239] 본 개시내용은 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 핵산 분자를 함유하고 발현하는 원핵 또는 진핵 세포를 추가로 제공한다. 본 개시내용의 세포는 형질감염된 세포, 즉 핵산 분자, 예를 들어 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인을 코딩하는 핵산 분자가 재조합 DNA 기술에 의해 도입된 세포이다. 이러한 세포의 자손은 또한 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 간주된다.

[0240] 숙주 세포는 전형적으로, 선택된 발현 벡터와의 상용성, 이 gp130 결합 분자의 DNA 서열에 의해 코딩되는 생성물의 독성, 그의 분비 특징, 폴리펩티드를 정확하게 폴딩하는 그의 능력, 그의 발효 또는 배양 요건, 및 DNA 서열에 의해 코딩되는 생성물의 정제의 용이성에 따라 선택된다. 본원의 벡터에서 DNA의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 원핵생물, 효모 또는 고등 진핵생물 세포이다.

[0241] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자 또는 그의 생물학적 활성 변이체의 재조합 폴리펩티드 도메인은 또한 진핵생물, 예컨대 효모 또는 인간 세포에서 제조될 수 있다. 적합한 진핵 숙주 세포는 곤충 세포 (배양된 곤충 세포 (예를 들어, Sf9 세포)에서 단백질의 발현에 이용가능한 바큘로바이러스 벡터의 예는 pAc 시리즈 (Smith et al. (1983) Mol. Cell Biol. 3:2156-2165) 및 pVL 시리즈 (Lucklow and Summers (1989) Virology 170:31-39)를 포함함); 효모 세포 (효모 에스. 세레비지아에에서의 발현을 위한 벡터의 예는 pYepSecl (Baldari et al. (1987) EMBO J. 6:229-234), pMFa (Kurjan and Herskowitz (1982) Cell 30:933-943), pJRY88 (Schultz et al. (1987) Gene 54:113-123), pYES2 (인비트로젠 코포레이션(Invitrogen Corporation), 캘리포니아주 샌디에고), 및 pPicZ (인비트로젠 코포레이션, 캘리포니아주 샌디에고)를 포함함); 또는 포유동물 세포 (포유동물 발현 벡터는 pCDM8 (Seed (1987) Nature 329:840) 및 pMT2PC (Kaufman et al. (1987) EMBO J. 6:187:195)를 포함함)를 포함한다.

[0242] 유용한 포유동물 숙주 세포주의 예는 마우스 L 세포 (L-M[TK-], ATCC#CRL-2648), SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주 (COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 세포주 (현탁 배양에서의 성장을 위해 서브클로닝된 HEK293 또는 HEK293 세포); 새끼 햄스터 신장 세포 (BHK, ATCC CCL 10); 차이니즈 햄스터 난소 세포/-DHFR (CHO); 마우스 세르톨리 세포 (TM4); 원숭이 신장 세포 (CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76, ATCC CRL-1 587); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포 (MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간 세포 (BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포 (W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포 (Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양 (MMT 060562, ATCC CCL 51); TRI 세포; MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간세

포암 세포주 (Hep G2)이다. 포유동물 세포에서, 발현 벡터의 제어 기능은 종종 바이러스 조절 요소에 의해 제공된다. 예를 들어, 통상적으로 사용되는 프로모터는 폴리오마, 아데노바이러스 2, 시토메갈로바이러스 및 원숭이 바이러스 40으로부터 유래된다.

[0243] gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인은 원핵 숙주, 예컨대 박테리아 이. 콜라이에서, 또는 진핵 숙주, 예컨대 곤충 세포 (예를 들어, Sf21 세포), 또는 포유동물 세포 (예를 들어, COS 세포, NIH 3T3 세포, 또는 HeLa 세포)에서 생산될 수 있다. 이들 세포는 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (버지니아주 마나사스)을 포함한 많은 공급원으로부터 입수가능하다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 결정을 내릴 수 있다. 또한, 발현 시스템을 선택하는 데 지침이 필요한 경우에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 문헌 [Ausubel et al. (Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1993) 및 Pouwels et al. (Cloning Vectors: A Laboratory Manual, 1985 Suppl. 1987)]을 참조할 수 있다.

[0244] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자의 재조합 폴리펩티드 도메인은 gp130 결합 분자를 생산하는 데 사용된 숙주 유기체에 따라 글리코실화 또는 비글리코실화될 수 있다. 박테리아가 숙주로서 선택되는 경우에, 생산된 gp130 결합 분자의 폴리펩티드 도메인은 비-글리코실화될 것이다. 한편, 진핵 세포는 gp130 결합 분자의 재조합 폴리펩티드 도메인을 글리코실화할 것이다.

[0245] 원핵 및 진핵 세포 둘 다에 대한 다른 추가의 발현 시스템에 대해서는, 문헌 [Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, N.Y.)]의 챕터 16 및 17을 참조한다. 문헌 [Goeddel (1990) in Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185 (Academic Press, San Diego, Calif.)]을 참조한다.

[0246] *형질감염*

[0247] 발현 구축물은 숙주 세포 내로 도입되어 본원에 개시된 gp130 결합 분자의 재조합 폴리펩티드 도메인을 생산하거나 또는 그의 생물학적 활성 뮤테인을 생산할 수 있다. 벡터 DNA는 통상적인 형질전환 또는 형질감염 기술을 통해 원핵 또는 진핵 세포 내로 도입될 수 있다. 숙주 세포의 형질전환 또는 형질감염에 적합한 방법은 문헌 [Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, N.Y.)] 및 다른 표준 분자 생물학 실험실 매뉴얼에서 찾아볼 수 있다.

[0248] 표적 세포의 형질감염을 용이하게 하기 위해, 표적 세포는 비-바이러스 벡터의 흡수를 용이하게 하는 조건 하에 비-바이러스 벡터에 직접 노출될 수 있다. 포유동물 세포에 의한 외래 핵산의 흡수를 용이하게 하는 조건의 예는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 화학적 수단 (예컨대 리포펙타민(Lipofectamine)®, 써모-피셔 사이언티픽(Thermo-Fisher Scientific)), 고염, 및 자기장 (전기천공)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0249] *세포 배양*

[0250] 세포는 프로모터를 유도하거나, 형질전환체를 선택하거나, 또는 목적하는 서열을 코딩하는 유전자를 증폭시키기 위해 적절하게 변형된 통상적인 영양 배지에서 배양될 수 있다. 포유동물 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양될 수 있다. 상업적으로 입수가능한 배지, 예컨대 햄(Ham) F10 (시그마(Sigma)), 최소 필수 배지 ((MEM), 시그마), RPMI 1640 (시그마), 및 둘베코 변형 이글 배지 ((DMEM), 시그마)가 숙주 세포를 배양하는 데 적합하다. 이들 배지 중 어느 것이든 필요에 따라 호르몬 및/또는 다른 성장 인자 (예컨대 인슐린, 트랜스페린 또는 표피 성장 인자), 염 (예컨대 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘 및 포스페이트), 완충제 (예컨대 HEPES), 뉴클레오시드 (예컨대 아데노신 및 티미딘), 항생제, 미량 원소 및 글루코스 또는 등가의 에너지원으로 보충될 수 있다. 임의의 다른 필요한 보충물이 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 적절한 농도로 포함될 수 있다. 배양 조건, 예컨대 온도, pH 등은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 조건이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0251] *재조합 단백질의 회수*

[0252] 재조합적으로 생산된 gp130 결합 폴리펩티드는 분비 리더 서열이 사용되는 경우에 배양 배지로부터 분비된 폴리펩티드로서 회수될 수 있다. 대안적으로, gp130 결합 폴리펩티드는 또한 숙주 세포 용해물로부터 회수될 수 있다. 프로테아제 억제제, 예컨대 페닐 메틸 술포닐 플루오라이드 (PMSF)를 세포 용해물로부터의 회수 단계 동안에 사용하여, 정제하는 동안에 단백질 분해를 억제할 수 있으며, 항생제를 포함시켜 우발적 오염물의 성장을 방지할 수 있다.

[0253] *정제*

[0254] 다양한 정제 단계가 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 친화성 크로마토그래피가 사용된다. 친화성 크로마토그래피는 생물학적 거대분자에 통상적으로 존재하는 고도로 특이적인 결합 부위를 사용하여, 분자를 특정한 리간드에 결합하는 그의 능력으로 분리한다. 공유 결합은 리간드를 단백질 샘플에 명백하게 제시하는 방식으로 리간드를 불용성 다공성 지지체 매질에 부착시키고, 이에 의해 하나의 분자 종의 천연 특이적 결합을 사용하여 혼합물로부터 제2 종을 분리 및 정제한다. 항체는 통상적으로 친화성 크로마토그래피에 사용된다. 크기 선택 단계가 또한 사용될 수 있으며, 예를 들어 겔 여과 크로마토그래피 (크기-배제 크로마토그래피 또는 분자체 크로마토그래피로도 공지됨)가 그의 크기에 따라 단백질을 분리하는 데 사용된다. 겔 여과에서, 단백질 용액은 반투과성의 다공성 수지로 패킹된 칼럼을 통과한다. 반투과성 수지는 칼럼에 의해 분리될 수 있는 단백질의 크기를 결정하는 다양한 세공 크기를 갖는다.

[0255] 형질전환된 숙주에 의해 생산된 gp130 결합 분자의 재조합 폴리펩티드 도메인은 임의의 적합한 방법에 따라 정제될 수 있다. gp130 결합 분자는 이. 콜라이에서 생성된 봉입체로부터, 또는 주어진 gp130 결합 분자를 생산하는 포유동물 또는 효모 배양물로부터의 조건화 배지로부터 단일 양이온 교환, 겔 여과 및/또는 역상 액체 크로마토그래피에 의해 단리될 수 있다.

[0256] 재조합 폴리펩티드의 실질적으로 정제된 형태는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 치료제로서 사용될 수 있다.

[0257] 상기에 따라 생산된 gp130 결합 분자의 재조합 폴리펩티드 도메인의 생물학적 활성은 경쟁 ELISA, 방사성 리간드 결합 검정 (예를 들어, 포화 결합, 스캐차드 플롯, 비선형 곡선 피팅 프로그램 및 경쟁 결합 검정); 비-방사성 리간드 결합 검정 (예를 들어, 형광 편광 (FP), 형광 공명 에너지 전달 (FRET) 및 표면 플라즈몬 공명 검정 (예를 들어, 문헌 [Drescher et al., Methods Mol Biol 493:323-343 (2009)] 참조, 지이 헬스케어 바이오-사이언시스(GE Healthcare Bio-Sciences)로부터 상업적으로 입수가능한 기기, 예컨대 비아코어 8+, 비아코어 S200, 비아코어 T200 (지이 헬스케어 바이오-사이언시스, 매사추세츠주 01752 말보로 레절츠 웨이 100); 액체 상 리간드 결합 검정 (예를 들어, 실시간 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-qPCR) 및 면역침전); 및 고체 상 리간드 결합 검정 (예를 들어, 멀티웰 플레이트 검정, 온-비드 리간드 결합 검정, 온-칼럼 리간드 결합 검정 및 필터 검정)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 널리 공지된 절차를 사용하여 gp130 결합에 의해 확인될 수 있다.

[0258] **사용 방법**

[0259] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자를 포함하는 조성물은 자가면역 및 염증성 질환, 감염성 질환 및 신생물성 질환을 포함한 인간 질환의 치료에 유용하다. 한 실시양태에서, 본 개시내용은 gp130을 포함하는 수용체의 활성을 방해하기에 충분한 양의 gp130 결합 분자를 대상체에게 투여함으로써 gp130을 발현하는 세포의 활성을 조정하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 혼합 세포 집단을 gp130을 포함하는 수용체의 활성을 방해하기에 충분한 양으로 본 개시내용의 gp130 결합 분자 또는 복합체와 생체내 및/또는 생체외 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 세포 집단에서 gp130을 발현하는 세포의 활성을 조정하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 gp130이 서브유닛 (예를 들어 IL6)을 형성하는 수용체의 활성의 억제제이다. gp130은 IL6 수용체의 서브유닛을 형성하고, 이전에 논의된 바와 같이, IL6 억제제는 자가면역 및 염증성 질환, 감염성 질환 및 신생물성 질환의 치료에서 확립된 유용성을 갖는다.

[0260] *자가면역 및 염증성 질환*

[0261] 본 개시내용의 gp130 결합 분자 (gp130 결합 분자 및/또는 그를 코딩하는 핵산 분자, 예컨대 이러한 gp130 결합 분자를 코딩하는 재조합 바이러스를 포함하는 제약상 허용되는 제제 포함)을 사용한 치료를 받을 수 있는 장애는 기관 거부, 이식편 대 숙주 질환, 자가면역 갑상선 질환, 다발성 경화증, 알레르기, 천식, 신경변성 질환, 예를 들어 알츠하이머병, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 자가염증성 질환, 염증성 장 질환 (IBD), 크론병, 당뇨병, 예를 들어 제1형 또는 제2형 당뇨병, 염증, 자가면역 질환, 아토피성 질환, 부신생물성 자가면역 질환, 연골 염증, 관절염, 류마티스 관절염, 소아 관절염, 소아 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 다관절형 소아 류마티스 관절염, 전신 발병 소아 류마티스 관절염, 소아 강직성 척추염, 소아 장병증성 관절염, 소아 반응성 관절염, 소아 라이터 증후군, SEA 증후군 (혈청음성 골부착증 관절병증 증후군), 소아 피부근염, 소아 건선성 관절염, 소아 경피증, 소아 전신 홍반성 루푸스, 소아 혈관염, 소수관절형 류마티스관절염, 다관절형 류마티스관절염, 전신 발병 류마티스관절염, 강직성 척추염, 장병증성 관절염, 반응성 관절염, 라이터 증후군, SEA 증후군 (혈청음성, 골부착증, 관절병증 증후군)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 염증성 또는 자가면역 질환을 포함한

다.

[0262] 본 개시내용의 gp130 결합 분자 (gp130 결합 분자 및/또는 그를 코딩하는 핵산 분자, 예컨대 이러한 gp130 결합 분자를 코딩하는 재조합 바이러스를 포함하는 제약상 허용되는 제제 포함)을 사용한 치료를 받을 수 있는 증식성 및/또는 분화성 장애의 다른 예는 피부 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 피부 장애는 진피, 표피 또는 피하 층의 세포 또는 세포 군 또는 층의 이상 활성, 또는 진피-표피 접합부의 이상을 수반할 수 있다. 예를 들어, 피부 장애는 각질세포 (예를 들어, 과다증식성 기저 및 바로 기저상 각질세포), 멜라닌세포, 랑게르한스 세포, 메르켈 세포, 면역 세포, 및 표피 층, 예를 들어 기저 층 (배아 층), 유극 층, 과립 층, 투명 층 또는 각질 층 중 하나 이상에서 발견되는 다른 세포의 이상 활성을 수반할 수 있다. 다른 실시양태에서, 장애는 진피 층, 예를 들어 유두상 층 또는 망상 층에서 발견되는 진피 세포, 예를 들어 진피 내피, 섬유모세포, 면역 세포 (예를 들어, 비만 세포 또는 대식세포)의 이상 활성을 수반할 수 있다.

[0263] 염증성 또는 자가면역 피부 장애의 예는 건선, 건선성 관절염, 피부염 (습진), 예를 들어 탈락 피부염 또는 아토피성 피부염, 모공성 홍색 비강진, 장미색 비강진, 유사건선, 태선모양 비강진, 편평 태선, 광택 태선, 어린선형 피부병, 각피증, 피부병, 원형 탈모증, 괴저성 농피증, 백반증, 유천포창 (예를 들어, 안구 반흔성 유천포창 또는 수포성 유천포창), 두드러기, 한공각화증, 관절포를 따라 늘어선 상피-관련 세포의 과다증식 및 염증을 수반하는 류마티스 관절염; 피부염, 예컨대 지루성 피부염 및 일광 피부염; 각화증, 예컨대 지루성 각화증, 노인성 각화증, 광선 각화증, 광-유발 각화증, 및 모낭 각화증; 심상성 여드름; 켈로이드 및 켈로이드 형성에 대한 예방; 모반; 사마귀, 예컨대 무사마귀, 콘딜로마 또는 첨형 콘딜로마, 및 인간 유두종 바이러스 (HPV) 감염, 예컨대 생식기 사마귀; 백반증; 편평태선; 및 각막염을 포함한다. 피부 장애는 피부염, 예를 들어 아토피성 피부염 또는 알레르기성 피부염, 또는 건선일 수 있다.

[0264] 본 개시내용의 조성물 (gp130 결합 분자 및/또는 그를 코딩하는 핵산 분자, 예컨대 이러한 gp130 결합 분자를 코딩하는 재조합 바이러스를 포함하는 제약상 허용되는 제제 포함)은 또한 건선 또는 건선성 장애를 앓고 있는 (또는 앓을 수 있는) 환자에게 투여될 수 있다. 용어 "건선"은 그의 의학적 의미를 갖는 것으로, 즉 주로 피부에 영향을 미치고, 융기되고, 비후되고, 낙설되고, 비반흔성인 병변을 생성하는 질환으로 의도된다. 병변은 통상적으로 겹치는 빛나는 인설로 덮인 뚜렷하게 구분된 홍반성 구진이다. 인설은 전형적으로 은빛이거나 또는 약간 유백색이다. 손발톱으로의 침범이 빈번하게 발생하여 패인 자국, 손발톱의 분리, 비후화 및 변색을 초래한다. 건선은 때때로 관절염과 연관되고, 이는 심각한 손상을 줄 수 있다. 각질세포의 과다증식은 표피 염증 및 각질세포의 감소된 분화와 함께 건선성 표피 증식증의 주요 특징이다. 건선을 특징화하는 각질세포 과다증식을 설명하기 위해 다수의 메카니즘이 적용되었다. 무질서한 세포성 면역은 또한 건선의 발병기전에 연루되어 있다. 건선성 장애의 예는 만성 정지성 건선, 판상 건선, 중등도 내지 중증 판상 건선, 심상성 건선, 발진성 건선, 건선성 홍피증, 전신 농포성 건선, 환상 농포성 건선, 또는 국부 농포성 건선을 포함한다.

[0265] **보충적 치료제와의 조합**

[0266] 본 개시내용은 1종 이상의 추가의 활성제 ("보충제")와 조합된 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 용도를 제공한다. 이러한 추가의 조합은 "보충적 조합" 또는 "보충적 조합 요법"으로 상호교환가능하게 지칭되고, 본 개시내용의 gp130 결합 분자와 조합되어 사용되는 치료제는 "보충제"로 지칭된다. 본원에 사용된 용어 "보충제"는 개별적으로 투여 또는 도입될 수 있는, 예를 들어 개별 투여를 위해 개별적으로 제제화될 수 있는 작용제 (예를 들어, 키트에 제공될 수 있는 바와 같음) 및/또는 gp130 결합 분자와 조합되어 투여 또는 도입될 수 있는 요법을 포함한다.

[0267] 본원에 사용된 용어 "와 조합하여"는 대상체에 대한 다중 작용제의 투여와 관련하여 사용되는 경우에 대상체에 대한 제1 작용제 적어도 1종의 추가의 (즉, 제2, 제3, 제4, 제5 등) 작용제의 투여를 지칭한다. 본 발명의 목적상, 1종의 작용제 (예를 들어, gp130 결합 분자)는 제1 작용제의 투여로부터 생성된 생물학적 효과가 제2 작용제의 투여 시에 대상체에서 지속되어 제1 작용제 및 제2 작용제의 치료 효과가 중복되는 경우에 제2 작용제 (예를 들어, 면역 체크포인트 경로의 조정제)와 조합되어 투여되는 것으로 간주된다. 예를 들어, PD1 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙)는 전형적으로 2주마다 또는 3주마다 IV 주입에 의해 투여되는 한편, 본 개시내용의 gp130 결합 분자는 전형적으로 보다 빈번하게, 예를 들어 매일, BID 또는 매주 투여된다. 그러나, 제1 작용제 (예를 들어 펨브롤리주맙)의 투여는 연장된 시간에 걸쳐 치료 효과를 제공하고, 제2 작용제 (예를 들어 gp130 결합 분자)의 투여는 제1 작용제의 치료 효과가 계속 진행되는 동안 그의 치료 효과를 제공하여, 제1 작용제가 제2 작용제의 투여 시점으로부터 유의하게 떨어진 시점 (예를 들어 수일 또는 수주)에 투여되었을지라도 제2 작용제가 제1 작용제와 조합되어 투여되는 것으로 간주되도록 한다. 한 실시양태

에서, 제1 및 제2 작용제가 동시에 (서로 30분 이내에), 동시에 또는 순차적으로 투여되는 경우에, 하나의 작용제는 제2 작용제와 조합되어 투여되는 것으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 작용제가 서로 약 24시간 이내에, 바람직하게는 서로 약 12시간 이내에, 바람직하게는 서로 약 6시간 이내에, 바람직하게는 서로 약 2시간 이내에, 또는 바람직하게는 서로 약 30분 이내에 투여되는 경우, 제1 작용제는 제2 작용제와 "동시에" 투여되는 것으로 간주된다. 용어 "와 조합하여"는 또한 제1 작용제 및 제2 작용제가 단일 제약상 허용되는 제제로 공동-제제화되고 공동-제제가 대상체에게 투여되는 상황에 적용되는 것으로 이해되어야 한다. 특정 실시양태에서, gp130 결합 분자 및 보충제(들)는 순차적으로 투여되거나 적용되고, 예를 들어 여기서 하나의 작용제는 1종 이상의 다른 작용제 전에 투여된다. 다른 실시양태에서, gp130 결합 분자 및 보충제(들)는 동시에 투여되며, 예를 들어 2종 이상의 작용제는 동시에 또는 거의 동시에 투여되고; 2종 이상의 작용제는 2종 이상의 개별 제제로 존재하거나 또는 단일 제제 (즉, 공동-제제)로 조합될 수 있다. 작용제가 순차적으로 또는 동시에 투여되는지 여부와 관계없이, 이들은 본 개시내용의 목적을 위해 조합되어 투여되는 것으로 간주된다.

[0268] **염증성 또는 자가면역 장애의 치료에 유용한 보충제**

[0269] 일부 실시양태에서, 방법은 본 개시내용의 gp130 결합 분자를 코르티코스테로이드, 야누스 키나제 억제제, 칼시뉴린 억제제, mTor 억제제, IMDH 억제제, 생물제제, 백신 및 치료 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 보충제와 조합하여 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료 항체는 BLyS, CD11a, CD20, CD25, CD3, CD52, IgE, IL12/IL23, IL17a, IL1β, IL4Rα, IL5, IL6R, 인테그린-α4β7, RANKL, TNFα, VEGF-A 및 VLA-4로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질에 결합하는 항체이다.

[0270] 일부 실시양태에서, 보충제는 코르티코스테로이드 (프레드니손, 부데소니드, 프레드닐리손을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 야누스 키나제 억제제 (토파시티닙 (크셀잔츠(Xeljanz)®)을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 칼시뉴린 억제제 (시클로스포린 및 타크롤리무스를 포함하나 이에 제한되지는 않음), mTor 억제제 (시롤리무스 및 에베롤리무스를 포함하나 이에 제한되지는 않음), IMDH 억제제 (아자티오프린, 레플루노미드 및 미코페놀레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 생물제제, 예컨대 아바타셉트 (오렌시아(Orencia)®) 또는 에타네르셉트 (엔브렐(Enbrel)®), 및 치료 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제이다.

[0271] 자가면역 질환의 치료에서 본 개시내용의 gp130 결합 분자와 조합되어 보충제로서 투여될 수 있는 치료 항체의 예는 항-CD25 항체 (예를 들어 다클리주맙 및 바실릭시맙), 항-VLA-4 항체 (예를 들어 나탈리주맙), 항-CD52 항체 (예를 들어 알렘투주맙), 항-CD20 항체 (예를 들어 리툭시맙, 오크렐리주맙), 항-TNF 항체 (예를 들어 인플릭시맙 및 아달리무맙), 항-IL6R 항체 (예를 들어 토실리주맙), 항-TNFα 항체 (예를 들어 아달리무맙 (휴미라®), 골리무맙 및 인플릭시맙), 항-인테그린-α4β7 항체 (예를 들어 베돌리주맙), 항-IL17a 항체 (예를 들어 브로달루맙 또는 세쿠키누맙), 항-IL4Rα 항체 (예를 들어 두필루맙), 항-RANKL 항체, IL6R 항체, 항-IL1β 항체 (예를 들어 카나키누맙), 항-CD11a 항체 (예를 들어 에팔리주맙), 항-CD3 항체 (예를 들어 무라모납), 항-IL5 항체 (예를 들어 메폴리주맙, 레슬리주맙), 항-BLyS 항체 (예를 들어 벨리무맙); 및 항-IL12 / IL23 항체 (예를 들어 우스테키누맙)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0272] 많은 치료 항체가 자가면역 질환에 대한 임상 용도로 승인되었다. 지시된 자가면역 질환의 치료를 위해 본 개시내용의 gp130 결합 분자 (및 임의로 추가의 보충제)와 조합되어 보충제로서 투여될 수 있는, 자가면역 질환을 앓고 있는 대상체에서의 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 승인된 항체의 예가 하기 표에 제공된다.

표 4. 자가면역 및 염증성 질환의 치료에서 보충제로서 유용한 항체

명칭	표적	치료 적응증
에팔리주맙	CD11a	건선
벨리무맙	BLyS	전신 홍반성 루푸스
오크렐리주맙	CD20	다발성 경화증
리툭시맙	CD20	다발성 경화증
바실릭시맙	CD25	이식 거부
다클리주맙	CD25	이식 거부
무로모납	CD3	이식 거부
알렘투주맙	CD52	다발성 경화증
오말리주맙	IgE	천식
우스테키누맙	IL12/IL23	판상 건선
브로달루맙	IL17a	건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염
세쿠키누맙	IL17a	건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염
익세키주맙	IL17a	건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염
카나키누맙	IL1ß	크리오피린-연관 주기성 증후군, 종양 괴사 인자 수용체 연관 주기성 증후군, 고이뮤노글로불린 D 증후군, 메발로네이트 키나제 결핍, 가족성 지중해열, 류마티스 관절염
두필루맙	IL4Rα	천식, 피부염
메폴리주맙	IL5	천식
레슬리주맙	IL5	천식
토실리주맙	IL6R	류마티스 관절염
베돌리주맙	인테그린-α4β7	궤양성 결장염, 크론병
데노수맙	RANKL	골다공증
세르톨리주맙	TNFa	크론병, 류마티스 관절염
골리무맙	TNFa	류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염
아달리무맙	TNFα	류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 판상 건선
인플릭시맙	TNFα	크론병, 궤양성 결장염, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 판상 건선
라니비주맙	VEGF-A	신생혈관성 연령-관련 황반 변성, 황반 부종
나탈리주맙	VLA-4	다발성 경화증, 재발성 다발성 경화증, 크론병

[0273]

[0274] 본 개시내용의 방법의 실시에서 보충제로서 유용한 상기 표 4의 항체는 단독으로 또는 항체, 링커 및 1종 이상의 약물 (예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8종의 약물)을 포함하는 임의의 항체 약물 접합체 (ADC)의 형태로 또는 변형된 형태 (예를 들어 PEG화됨)로 투여될 수 있다.

[0275] 신생물성 질환의 치료

[0276] 본 개시내용은 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 gp130 결합 분자 (또는 gp130 결합 분자를 코딩하는 핵산, gp130 결합 분자를 코딩하는 재조합 벡터 포함 및 gp130 결합 분자를 발현하도록 변형된 진핵 및 원핵 세포)의 투여에 의한 신생물성 질환 장애 또는 상태를 앓고 있는 대상체의 치료에서의 gp130 결합 분자의 사용 방법을 제공한다.

[0277] 치료를 받을 수 있는 신생물:

[0278] 본 개시내용의 조성물 및 방법은 양성 및 악성 신생물을 포함한 신생물의 존재를 특징으로 하는 신생물성 질환을 앓고 있는 대상체, 및 신생물성 질환의 치료에 유용하다.

[0279] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용한 치료를 받을 수 있는 양성 신생물의 예는 선종, 섬유종, 혈관종 및 지방종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용한 치료를 받을 수 있는 전암성 신생물의 예는 증식증, 이형증, 화생 및 이형성증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용한 치료를 받을 수 있는 악성 신생물의 예는 암종 (상피 조직, 예컨대 피부 또는 내부 기관을 따라 늘어선 조직으로부터 발생하는 암), 백혈병, 림프종, 및 전형적으로 골 지방, 근육, 혈관 또는 결합 조직으로부터 유래된 육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 용어 신생물에는 바이러스 유발 신생물, 예컨대 사마귀 및 EBV 유발 질환 (즉, 감염성 단핵구증), 반흔 형성, 과다증식성 혈관 질환, 예컨대 내막 평활근 세포 증식증, 재협착 및 혈관 폐쇄 등이 포함된다.

[0280] 용어 "신생물성 질환"은 유방암; 육종 (골육종 및 혈관육종 및 섬유육종을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 백혈병, 림프종, 비뇨생식기암 (난소암, 요도암, 방광암 및 전립선암을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 위장암 (결장암 식도암 및 위암을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 폐암; 골수종; 췌장암; 간암; 신장암; 내분비암;

피부암; 및 신경교종 및 신경모세포종, 성상세포종, 골수이형성 장애를 포함한 악성 또는 양성 뇌 또는 중추 및 말초 신경계 (CNS) 종양; 자궁경부 상피내 암종; 장 폴립증; 구강 백반증; 조직구증, 켈로이드 반흔, 혈관종을 포함한 과다증식성 반흔; 과다증식성 동맥 협착, 건선, 염증성 관절염; 과다각화증 및 관절염을 동반한 구진편평상피 발진을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 고형 종양 및 비-고형 종양을 특징으로 하는 암을 포함한다.

[0281] 용어 신생물성 질환은 암종을 포함한다. 용어 "암종"은 호흡기계 암종, 위장계 암종, 비뇨생식기계 암종, 고환암종, 유방 암종, 전립선 암종, 내분비계 암종 및 흑색종을 포함한 상피 또는 내분비 조직의 악성종양을 지칭한다. 용어 신생물성 질환은 선암종을 포함한다. "선암종"은 선상 조직으로부터 유래된 암종 또는 종양 세포가 인식가능한 선상 구조를 형성하는 암종을 지칭한다.

[0282] 본원에 사용된 용어 "조혈 신생물성 장애"는, 예를 들어 골수성, 림프성 또는 적혈구 계통으로부터 발생하는 조혈 기원의 과형성/신생물성 세포, 또는 그의 전구체 세포를 수반하는 신생물성 질환을 지칭한다.

[0283] 골수성 신생물은 골수증식성 신생물, 호산구증가증을 동반한 골수성 및 림프성 장애, 골수증식성/골수이형성 신생물, 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병 및 관련 전구체 신생물, 및 모호 계통의 급성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용에 따른 치료를 받을 수 있는 예시적인 골수성 장애는 급성 전골수성 백혈병 (APML), 급성 골수 백혈병 (AML) 및 만성 골수 백혈병 (CML)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0284] 림프성 신생물은 전구체 림프성 신생물, 성숙 B-세포 신생물, 성숙 T-세포 신생물, 호지킨 림프종, 및 면역결핍-연관 림프증식성 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용에 따른 치료를 받을 수 있는 예시적인 림프성 장애는 B-계통 ALL 및 T-계통 ALL을 포함하는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 전림프구성 백혈병 (PLL), 모발상 세포 백혈병 (HLL) 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0285] 일부 경우에, 조혈 신생물성 장애는 불량하게 분화된 급성 백혈병 (예를 들어, 적혈모구성 백혈병 및 급성 거핵모구성 백혈병)으로부터 발생한다. 본원에 사용된 용어 "조혈 신생물성 장애"는 비-호지킨 림프종 및 그의 변이체, 말초 T 세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종 (ATL), 피부 T 세포 림프종 (CTCL), 거대 과립 림프구성 백혈병 (LGF), 호지킨병 및 리드-스템버그병을 포함하나 이에 제한되지는 않는 악성 림프종을 지칭한다.

[0286] 대상체가 "신생물성 질환을 앓고 있는"지 여부의 결정은 대상체가 치료를 필요로 하거나 또는 치료로부터 이익을 얻을 것인 X선, CT-스캔, 통상적인 실험실 진단 시험 (예를 들어, 혈구 계수 등), 게놈 데이터, 단백질 발현 데이터, 면역조직화학을 포함하나 이에 제한되지는 않는 질환, 장애 또는 상태의 확인을 위한 분야에서 허용되는 이용가능한 정보에 기초하여 대상체에 대해 의사에 의해 이루어진 결정을 지칭한다.

[0287] gp130 결합 분자와 보충적 항신생물제의 조합:

[0288] 본 개시내용은 신생물성 질환의 치료를 위한 1종 이상의 추가의 활성 항신생물제 ("보충제")와 조합된 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 용도를 제공한다. 이러한 추가의 조합은 "보충적 항신생물 조합" 또는 "보충적 항신생물 조합 요법"으로 상호교환가능하게 지칭되고, 본 개시내용의 gp130 결합 분자와 조합되어 사용되는 치료제는 "보충적 항신생물제"로 지칭된다. 본원에 사용된 용어 "보충적 항신생물제"는 개별적으로 투여 또는 도입될 수 있는, 예를 들어 개별 투여를 위해 개별적으로 제제화될 수 있는 항신생물제 (예를 들어, 키트에 제공될 수 있는 바와 같음) 및/또는 gp130 결합 분자와 조합되어 투여 또는 도입될 수 있는 요법을 포함한다.

[0289] 화학요법제:

[0290] 일부 실시양태에서, 보충적 항신생물제는 화학요법제이다. 일부 실시양태에서, 보충제는 다중 화학요법제의 "칵테일"이다. 일부 실시양태에서, 화학요법제 또는 칵테일은 1종 이상의 물리적 방법 (예를 들어, 방사선 요법)과 조합하여 투여된다. 용어 "화학요법제"는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 예컨대 블레오마이신 A_2, 칵티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신 및 유도체, 예컨대 데메톡

시-다우노마이신, 11-데옥시다우노루비신, 13-데옥시다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, N-메틸 미토마이신 C; 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물, 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트, 디데아자테트라히드로폴산 및 폴린산; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘, 5-FU; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항부신제 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 (Ara-C); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀, nab-파클리탁셀 및 도세탁셀; 클로람부실; 겜시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 및 백금 배위 착물 예컨대 시스플라틴, 옥사플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포이소머라제 억제제; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 탁산, 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀; 카르미노마이신, 아드리아마이신, 예컨대 4'-에피아드리아마이신, 4-아드리아마이신-14-벤조에이트, 아드리아마이신-14-옥타노에이트, 아드리아마이신-14-나프탈렌아세테이트; 콜히친 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0291] 용어 "화학요법제"는 또한 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐, 예를 들어 타목시펜, 랄록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, 오나프리스톤 및 토레미펜; 및 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0292] 일부 실시양태에서, 보충적 항신생물제는 시토카인 또는 시토카인 길항제 예컨대 IL-12, INFα, 또는 항-표피 성장 인자 수용체, 이리노테칸; 테트라히드로폴레이트 항대사물 예컨대 페메트렉세드; 종양 항원에 대한 항체, 모노클로날 항체 및 독소의 복합체, T-세포 아주반트, 골수 이식, 또는 항원 제시 세포 (예를 들어, 수지상 세포 요법), 항종양 백신, 복제 적격 바이러스, 신호 전달 억제제 (예를 들어, 글리벡(Gleevec)® 또는 헤르셉틴(Herceptin)®) 또는 종양 성장의 상가적 또는 상승작용적 억제를 달성하기 위한 면역조정제, 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제, 스테로이드, TNF 길항제 (예를 들어, 레미케이드(Remicade)® 및 엔브렐®), 인터페론-β1a (아보넥스(Avonex)®), 및 인터페론-β1b (베타세론(Betaseron)®), 뿐만 아니라 TAC, 폴폭스(FOLFOX), TPC, FEC, ADE, 폴폭스-6, 에포크(EPOCH), CHOP, CMF, CVP, BEP, OFF, 플록스(FLOX), CVD, TC, 폴피리(FOLFIRI), PCV, 폴폭시리(FOLFOXIRI), ICE-V, 젤록스(XELOX), 및 관련 기술분야의 통상의 임상의에 의해 용이하게 인지되는 다른 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 공지된 화학요법 치료 요법에서 실시되는 바와 같은 상기 중 1종 이상의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 신생물성 질환의 치료에 유용한 것으로 관련 기술분야에서 확인된 1종 이상의 화학적 또는 생물학적 작용제이다.

[0293] 일부 실시양태에서, gp130 결합 분자는 BRAF/MEK 억제제, 키나제 억제제, 예컨대 수니티닙, PARP 억제제, 예컨대 올라파립, EGFR 억제제, 예컨대 오시메르티닙 (Ahn, et al. (2016) J Thorac Oncol 11:S115), IDO 억제제, 예컨대 에파카도스타트, 및 종양용해 바이러스, 예컨대 탈리모겐 라허파렙벡 (T-VEC)과 조합되어 투여된다.

[0294] 보충제로서의 항종양 항원 항체 치료제

[0295] 일부 실시양태에서, "보충적 항신생물제"는 치료 항체 (이중특이적 T 세포 연관체 (BITE), 이중 친화도 재표적화 (DART) 구축물 및 삼중특이적 킬러 연관체 (TriKE) 구축물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 종양 연관 항원에 결합하는 이중특이적 및 삼중특이적 항체 포함)이다.

[0296] 일부 실시양태에서, 치료 항체는 HER2 (예를 들어 트라스투주맙, 페르투주맙, 아도-트라스투주맙 엠탄신), 넥틴-4 (예를 들어 엔포르투맙), CD79 (예를 들어 폴라투주맙 베도틴), CTLA4 (예를 들어 이필리무맙), CD22 (예를

들어 목세투모맙 파수도톡스), CCR4 (예를 들어 모가물리주맙), IL23p19 (예를 들어 틸드라키주맙), PDL1 (예를 들어 두르발루맙, 아벨루맙, 아테졸리주맙), IL17a (예를 들어 익세키주맙), CD38 (예를 들어 다라투무맙), SLAMF7 (예를 들어 엘로투주맙), CD20 (예를 들어 리툭시맙, 토시투모맙, 이브리투모맙 및 오파투무맙), CD30 (예를 들어 브렌툭시맙 베도틴), CD33 (예를 들어 겜투주맙 오조가미신), CD52 (예를 들어 알렘투주맙), EpCam, CEA, fpA33, TAG-72, CAIX, PSMA, PSA, 폴레이트 결합 단백질, GD2 (예를 들어 디누툭시맙), GD3, IL6 (예를 들어 실툭시맙) GM2, Le^y, VEGF (예를 들어 베바시주맙), VEGFR, VEGFR2 (예를 들어 라무시루맙), PDGFRa (예를 들어 올라라투맙), EGFR (예를 들어 세툭시맙, 파니투무맙 및 네시투무맙), ERBB2 (예를 들어 트라스투주맙), ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAIL R1, TRAIL R2, RANKL RAP, 테나신, 인테그린 αVβ3, 및 인테그린 α4β1로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 종양 항원에 결합하는 항체이다.

[0297] 일부 실시양태에서, 치료 항체는 대상체에서의 신생물성 질환 뿐만 아니라 신생물성 질환과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료 및/또는 예방을 위한 면역 체크포인트 조정제이다. 용어 "면역 체크포인트 경로"는 면역 반응의 자극 (예를 들어 T-세포 활성의 상향조절) 또는 억제 (예를 들어 T-세포 활성의 하향조절)를 통해 면역 반응을 조정하는 면역 세포 (예를 들어 T-세포) 상에서 발현되는 제2 분자 (예를 들어 단백질, 예컨대 PDL1)에 대한 항원 제시 세포 (APC) 상에서 발현되는 제1 분자 (예를 들어 단백질, 예컨대 PD1)의 결합에 의해 촉발되는 생물학적 반응을 지칭한다. 면역 반응을 조정하는 결합 쌍의 형성에 수반되는 분자는 통상적으로 "면역 체크포인트"로 지칭된다. 한 실시양태에서, 면역 체크포인트 경로 조정제는 PDL1 및/또는 PDL2에 대한 PD1의 결합을 억제하는 음성 면역 체크포인트 경로의 길항제 ("PD1 경로 억제제")이다. 용어 PD1 경로 억제제는 PDL1 및/또는 PDL2에 대한 PD1의 결합을 방해하는 모노클로날 항체를 포함한다. 신생물성 질환의 치료에서 보충제로서 유용한 상업적으로 입수가능한 PD1 경로 억제제의 예는 니볼루맙 (옵디보(Opdivo)®, BMS-936558, MDX1106, 브리스톨마이어스 스퀴(BristolMyers Squibb) (뉴저지주 프린스턴)으로부터 상업적으로 입수가능함), 펨브롤리주맙 (키트루다(Keytruda)® MK-3475, 람브롤리주맙, 머크 앤드 캄파니(Merck and Company) (뉴저지주 케닐워스)로부터 상업적으로 입수가능함), 및 아테졸리주맙 (테센트릭(Tecentriq)®, 제넨테크(Genentech)/로슈(Roche), 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코)을 포함하나 이에 제한되지는 않는, PDL1 및/또는 PDL2에 대한 PD1의 결합을 방해하는 항체를 포함한다. 두르발루맙 (MEDI4736, 메드이뮨/아스트라제네카(AstraZeneca)), 피딜리주맙 (CT-011, 큐어테크(CureTech)), PDR001 (노파르티스(Novartis)), BMS-936559 (MDX1105, 브리스톨마이어스 스퀴), 및 아벨루맙 (MSB0010718C, 머크 세로노(Merck Serono)/화이자(Pfizer)) 및 SHR-1210 (인사이트(Incyte))을 포함하나 이에 제한되지는 않는 추가의 PD1 경로 억제제 항체가 임상 개발 중에 있다. 추가의 항체 PD1 경로 억제제는 2012년 7월 10일에 허여된 미국 특허 번호 8,217,149 (제넨테크, 인크); 2012년 5월 1일에 허여된 미국 특허 번호 8,168,757 (머크 샤프 앤드 돔 코포레이션(Merck Sharp and Dohme Corp.)), 2011년 8월 30일에 허여된 미국 특허 번호 8,008,449 (메다렉스(Medarex)), 2011년 5월 17일에 허여된 미국 특허 번호 7,943,743 (메다렉스, 인크)에 기재되어 있다.

[0298] FDA 승인되고 신생물성 질환의 치료에 사용하기 위한 보충제로서 사용될 수 있는 항체 치료제의 예는 아테졸리주맙, 올라라투맙, 익세키주맙, 트라스투주맙, 인플릭시맙, 리툭시맙, 에드레콜로맙, 다라투무맙, 엘로투주맙, 네시투무맙, 디누툭시맙, 니볼루맙, 블리나투모맙, 펨브롤리주맙, 페르투주맙, 브렌툭시맙 베도틴, 이필리무맙, 오파투무맙, 세르톨리주맙 페골, 카투막소맙, 파니투무맙, 베바시주맙, 라무시루맙, 실툭시맙, 엔포르투맙 베도틴, 폴라투주맙 베도틴, [fam]-트라스투주맙 데룩스테칸, 세미플리맙, 목세투모맙 파수도톡스, 모가물리주맙, 틸드라키주맙, 이발리주맙, 두르발루맙, 이노투주맙, 오조가미신, 아벨루맙, 오비누투주맙, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 세툭시맙, 토시투모맙-I131, 이브리투모맙 티욱세탄, 겜투주맙 및 오조가미신을 포함한다.

[0299] 물리적 방법

[0300] 일부 실시양태에서, 보충적 항신생물제는 하나 이상의 비-약리학적 양식 (예를 들어, 국부 방사선 요법 또는 전신 방사선 요법 또는 수술)이다. 예로서, 본 개시내용은 방사선 단계가 gp130 결합 분자 및 1종 이상의 보충적 항신생물제를 포함하는 치료 요법을 사용한 치료에 선행하거나 후속되는 치료 요법을 고려한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 수술 (예를 들어, 종양 절제)과 조합된 gp130 결합 분자의 사용을 추가로 고려한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 추가로 골수 이식, 말초 혈액 줄기 세포 이식 또는 다른 유형의 이식 요법과 조합된 gp130 결합 분자의 사용을 고려한다.

[0301] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 신생물성, 자가면역 또는 염증성 질환의 치료를 위한 세포 요법 형태의 보충제와 gp130 결합 분자의 투여의 조합을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 방법과 조합하여 사용할 수 있는 세포 요법의 예는 1개 이상의 활성화된 CAR-T 세포를 포함하는 조작된 T 세포 생성물, 조작된 TCR 세포, 종

양 침윤 림프구 (TIL), 조작된 Treg 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0302] 본 발명의 실시에 유용한 CAR은 관련 기술분야에 널리 공지된 원칙에 따라 제조된다. 예를 들어, 에쉬하르(Eshhaar) 등의 미국 특허 번호 7,741,465 B1 (2010년 6월 22일에 허여됨); 문헌 [Sadelain, et al. (2013) Cancer Discovery 3(4):388-398; Jensen and Riddell (2015) Current Opinions in Immunology 33:9-15; Gross, et al. (1989) PNAS(USA) 86(24):10024-10028; Curran, et al. (2012) J Gene Med 14(6):405-15]을 참조한다. 상업적으로 입수가능한 CAR-T 세포 생성물의 예는 악시캅타젠 실로류셀(axicabtagene ciloleucel) (길리아드 파마슈티칼스(Gilead Pharmaceuticals)로부터 상업적으로 입수가능한 예스카르타(Yescarta)®로 시판됨) 및 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel) (노파르티스로부터 상업적으로 입수가능한 킴리아(Kymriah)®로 시판됨)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CAR-T는 GD2, BCMA, CD19, CD33, CD38, CD70, GD2, IL3Rα2, CD19, 메소텔린, Her2, EpCam, Muc1, ROR1, CD133, CEA, EGRFRVIII, PSCA, GPC3, Pan-ErbB 및 FAP로 이루어진 군으로부터 선택된 종양 세포와 연관된 세포 표면 분자에 특이적으로 결합하는 CAR을 보유한다.

[0303] 제제

[0304] 본 개시내용은 본 개시내용의 gp130 결합 분자의 제약상 허용되는 제제를 추가로 제공한다. 바람직한 제제는 의도된 투여 방식 및 치료 용도에 좌우된다. 본원에 기재된 gp130 결합 분자의 제약 투여 형태는 본래 비-독성이고 비-치료적인 생리학상 허용되는 담체를 포함한다. 이러한 담체의 예는 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염, 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 및 PEG를 포함한다. 국소 또는 겔-기반 형태의 폴리펩티드를 위한 담체는 폴리사카라이드, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스 또는 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, PEG, 중합체 아미노산, 아미노산 공중합체, 및 지질 응집체 (예컨대 오일 액적 또는 리포솜)를 포함한다.

[0305] 제약 조성물은 또한 동물 또는 인간 투여를 위한 제약 조성물을 제제화하는 데 통상적으로 사용되는 비히클로서 정의되는 제약상 허용되는 비-독성 담체, 부형제, 안정화제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 희석제는 조합물의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않도록 선택된다. 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비-독성이고, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기 산; 항산화제, 예를 들어 아스코르브산 및 메티오닌; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드 및 다른 탄수화물, 예를 들어 글루코스, 만노스 또는 덱스트린; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대-이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN)™, 플루로닉스(PLURONICS)™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다.

[0306] 생체내 투여에 사용되는 제제는 전형적으로 멸균된다. 본 개시내용의 조성물의 멸균은 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성될 수 있다.

[0307] 전형적으로, 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 주사제로서 제조되고; 주사 전에 액체 비히클 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다. 제제는 또한 상기 논의된 바와 같이, 증진된 아주반트 효과를 위해 유화되거나 또는 리포솜 또는 마이크로 입자, 예컨대 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 또는 공중합체 내에 캡슐화될 수 있다 (Langer, Science 249: 1527, 1990 and Hanes, Advanced Drug Delivery Reviews 28: 97-119, 1997). 본 개시내용의 작용제는 활성 성분의 지속형 또는 펄스형 방출을 허용하는 방식으로 제제화될 수 있는 데포 주사 또는 임플란트 제제의 형태로 투여될 수 있다. 제약 조성물은 일반적으로 멸균되고, 실질적으로 등장성이며, 미국 식품 의약품국의 모든 우수 제조 관리기준 (GMP) 규정에 완전히 부합하도록 제제화된다.

[0308] *폴리펩티드 gp130 결합 분자의 벡터 전달*

[0309] gp130 결합 분자가 폴리펩티드인 실시양태에서, 이러한 gp130 결합 분자는 또한 대상체의 조직의 세포에서 발현 제어 서열에 작동가능하게 연결된 펩티딜 gp130 결합 분자를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 벡터의 투

여를 통해 대상체에게 전달될 수 있다.

[0310] 발현 벡터는 바이러스 벡터 또는 비-바이러스 벡터일 수 있다. 용어 "비-바이러스 벡터"는 정상 게놈과 구별되고 표적 세포에서 코딩 서열의 발현을 수행할 수 있는 비선택적 조건 하에 세포 생존에 필수적이지 않은, 자율 복제 염색체외 원형 DNA 분자를 지칭한다. 플라스미드는 비-바이러스 벡터의 예이다. 표적 세포의 형질감염을 용이하게 하기 위해, 표적 세포는 비-바이러스 벡터의 흡수를 용이하게 하는 조건 하에 비-바이러스 벡터에 직접 노출될 수 있다. 포유동물 세포에 의한 외래 핵산의 흡수를 용이하게 하는 조건의 예는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 화학적 수단 (예컨대 리포펙타민(Lipofectamine)®, 써모-피셔 사이언티픽(Thermo-Fisher Scientific)), 고염, 자기장 (전기천공)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0311] 한 실시양태에서, 비-바이러스 벡터는 비-바이러스 전달 시스템에 제공될 수 있다. 비-바이러스 전달 시스템은 전형적으로 표적 세포의 핵산 카고로의 형질도입을 용이하게 하는 복합체이며, 여기서 핵산은 양이온성 지질 (DOTAP, DOTMA), 계면활성제, 생물제제 (젤라틴, 키토산), 금속 (금, 자기 철) 및 합성 중합체 (PLG, PEI, PAMAM)와 같은 작용제와 복합체화된다. 지질 벡터 시스템 (문헌 [Lee et al. (1997) Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 14:173-206]); 중합체 코팅된 리포솜 (마린(Marin) 등의 미국 특허 번호 5,213,804 (1993년 5월 25일에 허여됨); 우들(Woodle) 등의 미국 특허 번호 5,013,556 (1991년 5월 7일에 허여됨)); 양이온성 리포솜 (에판드(Epand) 등의 미국 특허 번호 5,283,185 (1994년 2월 1일에 허여됨); 제시, 제이. 에이.(Jessee, J. A.)의 미국 특허 번호 5,578,475 (1996년 11월 26일에 허여됨); 로즈(Rose) 등의 미국 특허 번호 5,279,833 (1994년 1월 18일에 허여됨); 게비에후(Gebeyehu) 등의 미국 특허 번호 5,334,761 (1994년 8월 2일에 허여됨))을 포함하는 비-바이러스 전달 시스템의 다수의 실시양태가 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0312] 또 다른 실시양태에서, 발현 벡터는 바이러스 벡터일 수 있다. 본원에 사용된 용어 바이러스 벡터는 단백질-합성 또는 에너지-생성 메카니즘을 갖지 않는 절대 세포내 기생충 중 임의의 것을 지칭하기 위해 그의 통상적인 의미로 사용되고, 일반적으로 외인성 트랜스진을 포유동물 세포에 전달하는 데 통상적으로 사용되는 외피보유 또는 비-외피보유 동물 바이러스 중 임의의 것을 지칭한다. 바이러스 벡터는 복제 적격성 (예를 들어, 실질적으로 야생형), 조건부 복제성 (특정 조건 하에 복제되도록 재조합적으로 조작됨) 또는 복제 결핍성 (바이러스의 결실된 기능을 보완할 수 있는 세포주의 부재 하에 실질적으로 복제가 불가능함)일 수 있다. 바이러스 벡터는 이를 "특이적으로 복제하는" 것으로 만드는, 즉 특정 세포 유형 또는 표현형 세포 상태, 예를 들어 암성인 것에서 우선적으로 복제하는 특정 변형을 보유할 수 있다. 본 발명의 gp130 결합 분자의 실시에 유용한 바이러스 벡터 시스템은, 예를 들어 자연 발생 또는 재조합 바이러스 벡터 시스템을 포함한다. 본 발명의 gp130 결합 분자의 실시에 유용한 바이러스의 예는 재조합적으로 변형된 외피보유 또는 비-외피보유 DNA 및 RNA 바이러스를 포함한다. 예를 들어, 바이러스 벡터는 인간 또는 소 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 렌티바이러스, 헤르페스 바이러스, 아데노-연관 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 신드비스 바이러스, 및 레트로바이러스 (라우스 육종 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 및 B형 간염 바이러스의 게놈으로부터 유래될 수 있다. 전형적으로, 관심 유전자를 이러한 벡터 내로 삽입하여, 전형적으로 수반되는 바이러스 게놈 서열과 함께 유전자 구축물을 패키징한 다음, 감수성 숙주 세포를 감염시켜 관심 유전자 (예를 들어, 표적화 항원)를 발현시킬 수 있다.

[0313] 발현 벡터는 표적화 항원 외에도 하나 이상의 폴리펩티드를 코딩할 수 있다. 본 발명의 gp130 결합 분자의 실시에서와 같이 다중 폴리펩티드를 발현하는 경우에, 각각의 폴리펩티드는 발현 제어 서열 (모노시스트론)에 작동가능하게 연결될 수 있거나, 또는 다중 폴리펩티드는 다중 폴리펩티드가 단일 발현 제어 서열의 제어 하에 발현되는 폴리시스트론 구축물에 의해 코딩될 수 있다. 한 실시양태에서, 표적화 항원을 코딩하는 발현 벡터는 임의로 1종 이상의 면역학적 조정제를 추가로 코딩할 수 있다. 본 발명의 gp130 결합 분자의 실시에 유용한 면역학적 조정제의 예는 시토카인을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 시토카인의 예는 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-12, TNF-알파, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2b, 인터페론-베타, 인터페론-감마, GM-CSF, MIP1-알파, MIP1-베타, MIP3-알파, TGF-베타 및 면역 반응을 조정할 수 있는 다른 적합한 시토카인 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는 인터류킨이다. 발현된 시토카인은 세포내 발현을 위해 지시되거나 또는 세포외 제시 또는 분비를 위한 신호 서열과 함께 발현될 수 있다.

[0314] 발현 벡터는 임의로 "구출" 유전자를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 추가의 발현 카세트를 제공할 수 있다. "구출 유전자"는 그의 발현이 세포를 외부 인자에 의한 사멸에 감수성이게 하거나 또는 세포에서 독성 상태를 유발하여 세포가 사멸되도록 하는 핵산 서열이다. 구출 유전자를 제공하는 것은 형질도입된 세포의 선택적 세포 사멸을 가능하게 한다. 따라서, 구출 유전자는 상기 구축물이 포유동물 대상체의 세포 내로 혼입될 때 형질도입된 세포의 바람직하지 않은 확산 또는 복제 적격 벡터 시스템의 효과를 방지하는 추가의 안전성 예방조치를

제공한다. 한 실시양태에서, 구출 유전자는 티미딘 키나제 (TK) 유전자 (예를 들어, 우(Woo) 등의 미국 특허 번호 5,631,236 (1997년 5월 20일에 허여됨) 및 프리만(Freeman) 등의 미국 특허 번호 5,601,818 (1997년 2월 11일에 허여됨) 참조)이며, 여기서 TK 유전자 생성물을 발현하는 세포는 간시클로비르의 투여에 의한 선택적 사멸에 대해 감수성이다.

[0315] **투여량**

[0316] 본 개시내용은 각각 질환, 장애 또는 상태를 앓고 있거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 대상체에게 치료 또는 예방 유효 용량의 gp130 결합 분자 또는 폴리펩티드 gp130 결합 분자를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 벡터 또는 세포를 투여하는 것을 추가로 제공한다. gp130 결합 분자, 벡터 또는 세포를 포함하는 제약 조성물의 투여량은 투여 경로, 치료할 질환, 및 대상체의 신체적 특징, 예를 들어 연령, 체중, 전반적 건강을 포함한 인자에 따라 달라진다. 전형적으로, 단일 용량 내에 함유된 gp130 결합 분자의 양은 유의한 독성을 유도하지 않으면서 질환을 효과적으로 예방, 지연 또는 치료하는 양일 수 있다. 본 개시내용의 제약 조성물은 0.01 내지 500 mg/kg (예를 들어, 0.01 내지 450 mg, 0.01 내지 400 mg, 0.01 내지 350 mg, 0.01 내지 300 mg, 0.01 내지 250 mg, 0.01 내지 200 mg, 0.01 내지 150 mg, 0.01 내지 100 mg, 0.01 내지 50 mg, 0.01 내지 10 mg, 0.01 내지 1 mg, 0.1 내지 500 mg/kg, 1 내지 500 mg/kg, 5 내지 500 mg/kg, 10 내지 500 mg/kg, 50 내지 500 mg/kg, 100 내지 500 mg/kg, 150 내지 500 mg/kg, 200 내지 500 mg/kg, 250 내지 500 mg/kg, 300 내지 500 mg/kg, 350 내지 500 mg/kg, 400 내지 500 mg/kg, 또는 450 내지 500 mg/kg) 및, 보다 구체적인 실시양태에서, 약 1 내지 약 100 mg/kg (예를 들어, 약 1 내지 약 90 mg/kg, 약 1 내지 약 80 mg/kg, 약 1 내지 약 70 mg/kg, 약 1 내지 약 60 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 10 mg/kg, 약 10 내지 약 100 mg/kg, 약 20 내지 약 100 mg/kg, 약 30 내지 약 100 mg/kg, 약 40 내지 약 100 mg/kg, 약 50 내지 약 100 mg/kg, 약 60 내지 약 100 mg/kg, 약 70 내지 약 100 mg/kg, 약 80 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 90 내지 약 100 mg/kg) 범위의 본원에 기재된 gp130 결합 분자의 투여량을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 0.01 내지 20 mg/kg (예를 들어, 0.01 내지 15 mg/kg, 0.01 내지 10 mg/kg, 0.01 내지 8 mg/kg, 0.01 내지 6 mg/kg, 0.01 내지 4 mg/kg, 0.01 내지 2 mg/kg, 0.01 내지 1 mg/kg, 0.01 내지 0.1 mg/kg, 0.01 내지 0.05 mg/kg, 0.05 내지 20 mg/kg, 0.1 내지 20 mg/kg, 1 내지 20 mg/kg, 2 내지 20 mg/kg, 4 내지 20 mg/kg, 6 내지 20 mg/kg, 8 내지 20 mg/kg, 10 내지 20 mg/kg, 15 내지 20 mg/kg) 범위의 본원에 기재된 결합 단백질의 투여량을 포함할 수 있다. 투여량은 통상적인 인자, 예컨대 질환의 정도 및 대상체의 상이한 파라미터에 따라 의사에 의해 적합화될 수 있다.

[0317] 본원에 기재된 gp130 결합 분자를 함유하는 제약 조성물은 그를 필요로 하는 대상체에게, 예를 들어 매일, 매주, 매월, 반년마다, 매년, 또는 의학적 필요에 따라 1회 이상 (예를 들어, 1-10회 또는 그 초과) 투여될 수 있다. 투여량은 단일 또는 다중 투여 요법으로 제공될 수 있다. 투여 사이의 시기는 의학적 상태가 개선됨에 따라 감소하거나 또는 환자의 건강이 저하됨에 따라 증가할 수 있다. 요법의 과정은 단일 용량 또는 일정 기간에 걸친 다중 용량일 수 있다. 일부 실시양태에서, 단일 용량이 사용된다. 일부 실시양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 28, 30, 60, 90, 120 또는 180일의 기간에 걸쳐 투여되는 2회 이상의 분할 용량이 사용된다. 이러한 분할 투여 프로토콜에서 투여되는 각각의 용량은 각각의 투여에서 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다. 상기 논의된 바와 같은 치료의 유해 효과 및 그의 조정을 포함한 치료에 대한 대상체의 반응을 고려하여, 투여를 모니터링하는 관련 기술분야의 통상의 기술자 (예를 들어, 의사)에 의해 시간 기간에 걸친 수-일 투여 프로토콜이 제공될 수 있다.

[0318] 예방적 적용의 경우, 제약 조성물 또는 의약은 질환, 예컨대 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 증상, 그의 합병증 및 질환의 발생 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형의 위험을 제거 또는 감소시키거나, 그의 중증도를 경감시키거나, 또는 그의 개시를 지연시키기에 충분한 양으로 질환에 걸리기 쉽거나 또는 달리 질환의 위험이 있는 환자에게 투여된다.

[0319] 일부 실시양태에서, 치료될 상태는 만성 상태 (예를 들어, 만성 감염, 즉 최대 1주, 2주 등의 기간 내에 숙주 면역계에 의해 제거되지 않는 감염)이다. 일부 경우에, 만성 상태는 예를 들어 레트로바이러스, 렌티바이러스, B형 간염 바이러스 등의 병원체 유전 요소의 숙주 게놈 내로의 통합을 수반한다. 다른 경우에, 만성 감염, 예를 들어 특정 세포내 박테리아 또는 원충 병원체는 숙주 세포 내에 존재하는 병원체 세포로부터 발생한다. 추가적으로, 일부 실시양태에서, 감염은 헤르페스 바이러스 또는 인간 유두종 바이러스와 같이 잠복기에 있다. 이러한 경우에, 요법 과정은 만성 상태 또는 그의 증상의 재발을 예방하기 위해 만성 상태의 증상의 실질적 부재 하에 계속 투여하는 것을 포함하는, 연장된 기간에 걸친 gp130 결합 분자의 투여를 수반할 수 있다.

[0320] 예방적 용도에서, 비교적 낮은 투여량은 장기간에 걸쳐 비교적 드문 간격으로 투여될 수 있다. 일부 환자는 그의 여생 동안 계속 치료를 받는다. 다른 치료적 용도에서, 질환의 진행이 감소되거나 종결될 때까지, 바람직하게는 환자가 질환 증상의 부분적 또는 완전한 호전을 나타낼 때까지 비교적 짧은 간격의 비교적 높은 투여량이 때때로 요구된다. 그 후, 환자에게 예방 요법을 투여할 수 있다.

[0321] **투여 경로**

[0322] 본원에 기재된 gp130 결합 분자의 투여는 국소, 혈관내 주사 (정맥내 또는 동맥내 주입 포함), 피내 주사, 피하 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 두개내 주사, 종양내 주사, 결절내 주사, 경피, 경점막, 이온영동 전달, 림프내 주사 (Senti and Kundig (2009) Current Opinions in Allergy and Clinical Immunology 9(6):537-543), 위내 주입, 전립선내 주사, 방광내 주입 (예를 들어, 방광), 네뷸라이저를 포함한 호흡기 흡입기, 안내 주사, 복강내 주사, 병변내 주사, 난소내 주사, 뇌내 주입 또는 주사, 뇌실내 주사 (ICVI) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 다양한 관련 기술분야에 인지된 방법을 통해 달성될 수 있다. 대상체에 대한 투여는 정맥내에 의해, 볼루스로서 또는 일정 기간에 걸친 연속 주입에 의해 달성될 수 있다. 비경구 투여 경로의 예는, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하, 경피 (국소), 경점막 및 직장 투여를 포함한다. gp130 결합 분자는 1회, 연속적으로, 예컨대 연속 펌프에 의해 투여될 수 있거나, 또는 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월 또는 그 초과의 기간에 걸쳐 발생할 수 있는 기간에 걸쳐 주기적 (예를 들어, 매일, 격주, 매월) 간격으로 투여될 수 있다. gp130 결합 분자의 다중 용량의 목적하는 시간 간격은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0323] 상기 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 조성물은 1종 이상의 추가의 치료 유효 작용제와 조합되어 사용될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "와 조합하여"는 대상체에 대한 다중 작용제의 투여와 관련하여 사용되는 경우에 대상체에 대한 제1 작용제 적어도 1종의 추가의 (즉, 제2, 제3, 제4, 제5 등) 보충제의 투여를 지칭한다. 본 개시내용의 목적상, 1종의 작용제 (예를 들어, gp130 결합 분자)는 제1 작용제의 투여로부터 생성된 생물학적 효과가 보충제의 투여 시에 대상체에서 지속되어 제1 작용제 및 제2 작용제의 치료 효과가 중복되는 경우에 보충제와 조합되어 투여되는 것으로 간주된다. 제1 작용제의 투여는 연장된 시간에 걸쳐 치료 효과를 제공할 수 있고, 보충제의 투여는 제1 작용제의 치료 효과가 계속 진행되는 동안 그의 치료 효과를 제공하여, 제1 작용제가 보충제의 투여 시점으로부터 유의하게 떨어진 시점 (예를 들어 수일 또는 수주)에 투여되었을지라도 보충제가 제1 작용제와 조합되어 투여되는 것으로 간주되도록 한다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 작용제가 동시에 (서로 30분 이내에), 동시에 또는 순차적으로 투여되는 경우에, 하나의 작용제는 보충제와 조합되어 투여되는 것으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 제1 작용제 및 보충제가 서로 약 24시간 이내에, 바람직하게는 서로 약 12시간 이내에, 바람직하게는 서로 약 6시간 이내에, 바람직하게는 서로 약 2시간 이내에, 또는 바람직하게는 서로 약 30분 이내에 투여되는 경우, 제1 작용제는 보충제와 "동시에" 투여되는 것으로 간주된다. 용어 "와 조합하여"는 또한 제1 작용제 및 보충제가 단일 제약상 허용되는 제제로 공동-제제화되고 공동-제제가 대상체에게 투여되는 상황에 적용되는 것으로 이해되어야 한다. 특정 실시양태에서, 제1 작용제 및 보충제(들)는 순차적으로 투여되거나 적용되고, 예를 들어 여기서 하나의 작용제는 1종 이상의 다른 작용제 전에 투여된다. 다른 실시양태에서, 제1 작용제 및 보충제(들)는 동시에 투여되며, 예를 들어 2종 이상의 작용제는 동시에 또는 거의 동시에 투여되고; 2종 이상의 작용제는 2종 이상의 개별 제제로 존재하거나 또는 단일 제제 (즉, 공동-제제)로 조합될 수 있다. 작용제가 순차적으로 또는 동시에 투여되는지 여부와 관계없이, 이들은 본 개시내용의 목적을 위해 조합되어 투여되는 것으로 간주된다.

[0324] **키트**

[0325] 본 개시내용은 또한 gp130 결합 분자의 제약 조성물을 포함하는 키트를 고려한다. 일부 실시양태에서, 키트는 gp130 결합 분자와의 조합 요법에서 사용하기 위한 상기 논의된 바와 같은 보충제를 포함하는 보충적 제약 조성물을 추가로 포함한다. 키트는 일반적으로 하기 기재된 바와 같은 다양한 구성품을 수용하는 물리적 구조의 형태이고, 예를 들어 상기 기재된 방법을 실시하는 데 이용될 수 있다. 키트는 사용 준비가 된 대상체에게 투여하기에 적합한 제약 조성물 형태, 또는 투여 전에, 예를 들어 해동, 재구성 또는 희석을 필요로 하는 제제의 형태로 gp130 결합 분자를 포함할 수 있다. gp130 결합 분자가 사용자에 의한 재구성을 필요로 하는 형태인 경우, 키트는 또한 완충제, 제약상 허용되는 부형제 등을 포함하는 재구성 매질을 제공하는 멸균 용기를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 키트는 그 안에 수용된 구성품을 적절하게 유지하는 데 필요한 조건 (예를 들어, 냉장 또는 동결)을 위해 설계될 수 있다. 키트는 그 안의 구성품에 대한 식별 정보 및 그의 사용에 대한 지침서를 포함한 라벨 또는 패키징 삽입물을 추가로 함유할 수 있다. 키트의 각각의 구성품은 개별 용기 내에 봉입될 수 있고, 다양한 용기 모두는 단일 패키지 내에 있을 수 있다. 라벨 또는 삽입물은 제조업체 정보, 예컨대 로트 번호 및 유통기한 날짜를 포함할 수 있다. 라벨 또는 패키징 삽입물은, 예를 들어 구성품을 수용하는 물리적

구조에 통합되거나, 물리적 구조 내에 개별적으로 함유되거나, 또는 키트의 구성품 (예를 들어, 앰플, 시린지 또는 바이알)에 부착될 수 있다. 표지 또는 삽입물은 물리적 형태 또는 컴퓨터 판독가능 매체로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 실제 설명서는 키트에 존재하지 않지만, 오히려 키트는 예를 들어 정부 규정 (예를 들어, HIPAA)에 따라 암호 (또는 gp130 결합 분자의 용기 또는 이를 포함하는 키트 상의 스캐닝가능한 코드, 예컨대 바코드 또는 QR 코드)를 제공하는 것에 의한 안전한 접근에 따른 것을 비롯하여, 원격 소스로부터, 예를 들어 인터넷 사이트를 통해 설명서를 얻기 위한 수단을 제공한다.

[0326] **실시예**

[0327] 하기 실시예는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 본 발명의 gp130 결합 분자의 제조 및 사용 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시되며, 이는 본 발명자들이 그의 gp130 결합 분자로 간주하는 것의 범주를 제한하도록 의도되지도 않고, 하기 실험이 수행된, 그리고 수행될 수 있는 모든 실험임을 나타내도록 의도되지도 않는다. 현재 시제로 작성된 예시적인 설명은 반드시 수행되는 것은 아니며, 오히려 설명은 그에 기재된 데이터 등을 생성하기 위해 수행될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 사용된 수 (예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만, 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 구체적으로 기재된 절차에 사용되는 변형은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 수 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 변형을 적절하게 사용할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, gp130 결합 분자는 본원에 구체적으로 기재된 것과 달리 실시되고, 본 발명은 적용가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 본원에 첨부된 청구범위에 인용된 대상의 모든 변형 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0328] 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도 (℃)이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다. 하기를 포함한 표준 약어가 사용된다: bp = 염기 쌍(들); kb = 킬로염기(들); pl = 피코리터(들); s 또는 sec = 초(들); min = 분(들); h 또는 hr = 시간(들); aa = 아미노산(들); kb = 킬로염기(들); nt = 뉴클레오티드(들); pg = 피코그램; ng = 나노그램; μg = 마이크로그램; mg = 밀리그램; g = 그램; kg = 킬로그램; dl 또는 dL = 데시리터; μl 또는 μL = 마이크로리터; ml 또는 mL = 밀리리터; l 또는 L = 리터; μM = 마이크로몰; mM = 밀리몰; M = 몰; kDa = 킬로달톤; i.m. = 근육내; i.p. = 복강내(로); SC 또는 SQ = 피하(로); QD = 매일; BID = 1일 2회; QW = 매주 1회; QM = 매월 1회; HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피; BW = 체중; U = 단위; ns = 통계적으로 유의하지 않음; PBS = 포스페이트-완충 염수; PCR = 폴리머라제 연쇄 반응; NHS = N-히드록시숙신이미드; HSA = 인간 혈청 알부민; MSA = 마우스 혈청 알부민; DMEM = 둘베코 변형 이글 배지; GC = 게놈 카피; EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산; PBMC = 1차 말초 혈액 단핵 세포; FBS = 태아 소 혈청; FCS = 소 태아 혈청; HEPES = 4-(2-히드록시에틸)-1피페라진에탄술폰산; LPS = 리포폴리사카라이드; ATCC = 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션

[0329] 실시예 1. 면역화 프로토콜

[0330] 항-hgp130 VHH의 단리 방법은 hgp130의 아미노산 23-619에 상응하는 폴리펩티드 (유니프롯 참조 번호 P40189)를 사용한 낙타의 면역화에 의해 개시되었다. 항-mgp130 VHH의 단리 방법은 mgp130의 201개 아미노산 세포외 도메인, mgp130 전구체의 아미노산 23-617 (유니프롯 참조 번호 Q00560)을 사용한 낙타의 면역화에 의해 개시되었다. 각각의 항원에 대해, VHH를 확인하고 단리하기 위해 하기 방법을 사용하였다.

[0331] 항원을 코딩하는 합성 DNA 서열을 pFUSE_hIgG1_Fc2 벡터 (제너레이 바이오테크놀로지(Generay Biotechnology)) 내로 삽입하고, 발현을 위해 HEK293F 포유동물 세포 숙주 세포 내로 형질감염시켰다. 항원은 단백질 A 크로마토그래피를 사용하여 정제되는 Fc 융합 단백질로서 발현된다. 항원을 1xPBS (항원 총 약 1 mg)로 희석하였다. 품질을 SDS-PAGE에 의해 추정하여 순도가 면역화에 충분함 (>80%)을 보장하였다. 낙타를 면역화 전에 적어도 7일 동안 시설에서 순응시켰다. 항원으로의 면역화는 7주의 기간에 걸쳐 항원의 매주 1회 투여를 사용하여 수행하였다. 초기 면역화를 위해, 면역원을 하기와 같이 제조하였다: 10 mL의 완전 프로인트 아주반트 (CFA)를 막자사발에 첨가한 다음, 1xPBS 중 10 mL 항원을 막자 분쇄하면서 막자사발에 천천히 첨가하고, 항원이 유백색이고 분산시키기 어려울 때까지 유화될 때까지 샘플을 분쇄하였다. 면역화 프로토콜에서의 후속 6회 면역화 (제2-7주)의 경우, CFA 대신에 불완전 프로인트 아주반트 (IFA)를 사용한 것을 제외하고는 상기와 같이 면역원을 제조하였다. 낙타 상의 적어도 6개의 부위에 낙타당 총 대략 10 mL로, 대략 2 ml의 유화된 항원을 피하로 주사하였다. 항원을 주사할 때, 유화액의 누출을 피하기 위해 각 주사 후 대략 10 내지 15초 동안 피하 공간에서 바늘을 유지시킨다.

[0332] 실시예 2. 파지 라이브러리 구축

[0333] 면역화 프로토콜에서 마지막 주사 3일 후에 혈액 샘플을 낙타로부터 수집하였다. RNA를 혈액으로부터 추출하고, cDNA로 전사시켰다. VHH-CH1-힌지-CH2-CH3 구축물을 코딩하는 대략 900 bp의 역전사된 서열을 VHH-힌지-CH2-CH3 종을 코딩하는 대략 목적하는 700 bp의 단편으로부터 단리하였다. 정제된 대략 700 bp의 단편을 네스티드 PCR에 의해 증폭시켰다. 증폭된 서열을 Pst1 및 Not1을 사용하여 소화시켰다. 대략 400 bp의 PST1/Not1 소화된 단편을, VHH를 코딩하는 서열이 HA/His 서열을 코딩하는 DNA 서열과 인 프레임이도록 Pst1/Not1 소화된 pMECS 파지미드 벡터 내로 삽입하였다. PCR 생성된 서열 및 pMECS 파지미드의 벡터를 Pst I 및 Not I로 소화시킨 후, pMECS/Nb 재조합체에 라이게이션하였다. 라이게이션 후에, 생성물을 전기천공에 의해 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) (이. 콜라이(*E. coli*)) TG1 세포 내로 형질전환시켰다. 형질전환체를 성장 배지에서 풍부화한 후, 2YT + 2% 글루코스 한천 플레이트로 옮겼다.

[0334] 실시예 3: 항원 특이적 VHH의 단리

[0335] 파지 라이브러리의 바이오-패닝을 수행하여 IFNgR1에 결합하는 VHH를 확인하였다. 96-웰 플레이트를 IFNgR1로 코팅하고, 파지 라이브러리를 각각의 웰에서 인큐베이션하여 파지-발현 IFNgR1 반응성 VHH가 플레이트 상의 IFNgR1에 결합하도록 하였다. 비-특이적으로 결합된 파지를 세척하고, 특이적으로 결합된 파지를 단리하였다. 선별 후에, IFNgR1 반응성 VHH를 발현하는 풍부화된 파지 라이브러리를 TG1 세포에서 증폭시켰다. 상기 언급된 바이오-패닝 과정을 2-3회 라운드 동안 반복하여 IFNgR1에 대해 선택적인 VHH에 대해 라이브러리를 풍부화하였다.

[0336] 실시예 4: IFNgR1에 대한 특이적 결합을 나타내는 항체의 확인:

[0337] 실시예 3의 바이오패닝 완료시, IFNgR1 코팅된 플레이트 상에서 주변세포질 추출물 ELISA (PE-ELISA)를 수행하여 IFNgR1에 선택적으로 결합한 양성 VHH 결합제를 확인하기 위해 개별 파지 클론의 3개의 96-웰 플레이트를 단리하였다. 96-웰 플레이트를 동일한 조건 하에 IFNgR1 및 PBS로 코팅하였다. 이어서, 웰을 37℃에서 1시간 동안 차단하였다. 이어서, 추출된 항체 100 μl를 각각의 웰에 첨가하고, 1시간 동안 인큐베이션하였다. 후속적으로, HRP에 접합된 항-태그 폴리클로날 항체 100 μl를 각각의 웰에 첨가하고, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 TMB 기질로 발색시켰다. 반응을 H2SO4의 첨가에 의해 정지시켰다. 450 nm에서의 흡광도를 마이크로타이터 플레이트 판독기 상에서 판독하였다. 항원-코팅된 웰의 흡광도가 PBS-코팅된 대조군보다 적어도 3배 더 큰 항체는 IFNgR1에 대한 특이적 결합을 제공하는 것으로 간주되었다. 양성 클론을 서열분석하고, 서열을 분석하여 고유한 클론형을 확인하였다.

[0338] 실시예 5. 표면 플라즈몬 공명을 통한 결합 친화도의 평가

[0339] 실시예 1-3에 따라 생성된 각각의 hgp130 VHH 및 mgp130 VHH 클론형으로부터의 대표적인 예를 하기와 같이 SPR을 통한 결합의 평가를 위해 선택하였다. 서열식별번호: 2, 3, 4, 5, 6 및 7에 상응하는 hgp130 결합 분자의 결합 친화도의 평가를 실질적으로 하기 절차에 따라 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 사용하여 수행하였다. 모든 실험은 단백질 A 유도체화 센서 칩 (시티바)이 장착된 비아코어 T200 기기 상에서 10 mM Hepes, 150 mM NaCl, 0.05% (v/v) 폴리소르베이트 20 (PS20) 및 3 mM EDTA (HBS-EP+ 완충제) 중에서 수행하였다. 모노-Fc VHH 리간드를 18 내지 300초 범위의 가변 시간 동안 5 μl/분으로 유동시켜, 하기 표에 열거된 포획 로드에 도달하였다. 리간드 포획 후, 전형적으로 1 μM 내지 1 nM의 적어도 5개의 농도를 포함하는, C-말단 폴리-His 서열이 혼입되도록 변형된 IL2Rb-수용체의 세포외 도메인의 2배 희석 시리즈의 주입을 고성능 또는 단일 사이클 동역학 모드로 수행하였다. 표면 재생은 10 mM 글리신-HCl, pH 1.5를 유동시켜 달성하였다 (60초, 50 μL/분). 완충제-차감된 센소그램을 비아코어 T200 평가 소프트웨어로 처리하고, 1:1 랭뮤어(Langmuir) 결합 모델 (벌크 이동은 0으로 설정됨)로 전체적으로 피팅하여 동역학 및 친화도 상수 (k_a, k_d, K_D)를 추출하였다. R_{MAX} < 100 RU는 동역학 분석에 적합한 표면 밀도를 나타낸다. 계산된 R_{max} 값은 하기 방정식을 사용하여 생성하였다: Rmax = 로드 (RU) x 리간드의 원자가 x (분석물의 분자량/리간드의 분자량). 표면 활성은 실험적/계산된 Rmax의 비로서 정의되었다.

[0340] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 그에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 것이며, 이들이 본 출원의 취지 및 범위 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다. 본원에 인용된 모든 간행물, 서열 수탁 번호, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> SYNTHEKINE, INC.

<120> GP130 BINDING MOLECULES AND METHODS OF USE

<130> 106249-1258381

<140> PCT/US2021/044575

<141> 2021-08-04

<150> 63/135,884

<151> 2021-01-11

<150> 63/078,745

<151> 2020-09-15

<150> 63/061,562

<151> 2020-08-05

<160> 288

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 918

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Leu Thr Leu Gln Thr Trp Leu Val Gln Ala Leu Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15

Thr Thr Glu Ser Thr Gly Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser
20 25 30

Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys
35 40 45

Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr
50 55 60

Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser
85 90 95

Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu

100 105 110

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

115 120 125

Pro Lys Asn Leu Ser Cys Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys

130 135 140

Glu Trp Asp Gly Gly Arg Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu

145 150 155 160

Lys Ser Glu Trp Ala Thr His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg

165 170 175

Asp Thr Pro Thr Ser Cys Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val

180 185 190

Asn Ile Glu Val Trp Val Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr

195 200 205

Ser Asp His Ile Asn Phe Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro

210 215 220

Pro His Asn Leu Ser Val Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu

225 230 235 240

Lys Leu Thr Trp Thr Asn Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys

245 250 255

Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile

260 265 270

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

275 280 285

Leu Lys Pro Phe Thr Glu Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu

290 295 300

Asp Gly Lys Gly Tyr Trp Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile

305 310 315 320

Thr Tyr Glu Asp Arg Pro Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile

325 330 335

Asp Pro Ser His Thr Gln Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Phe Glu Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val
355 360 365

Thr Leu Thr Arg Trp Lys Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala
370 375 380

Thr Lys Leu Thr Val Asn Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu
385 390 395 400

Thr Val Arg Asn Leu Val Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile
405 410 415

Pro Ala Cys Asp Phe Gln Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala
420 425 430

Phe Pro Lys Asp Asn Met Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu
435 440 445

Ser Val Lys Lys Tyr Ile Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala
450 455 460

Pro Cys Ile Thr Asp Trp Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr
465 470 475 480

Tyr Leu Arg Gly Asn Leu Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val
485 490 495

Thr Pro Val Tyr Ala Asp Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala
500 505 510

Tyr Leu Lys Gln Ala Pro Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys
515 520 525

Lys Val Gly Lys Asn Glu Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val
530 535 540

Asp Val Gln Asn Gly Phe Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr
545 550 555 560

Ile Ile Gly Asn Glu Thr Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu
565 570 575

Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met
580 585 590

Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe

595 600 605

Thr Thr Pro Lys Phe Ala Gln Gly Glu Ile Glu Ala Ile Val Val Pro

610 615 620

Val Cys Leu Ala Phe Leu Leu Thr Thr Leu Leu Gly Val Leu Phe Cys

625 630 635 640

Phe Asn Lys Arg Asp Leu Ile Lys Lys His Ile Trp Pro Asn Val Pro

645 650 655

Asp Pro Ser Lys Ser His Ile Ala Gln Trp Ser Pro His Thr Pro Pro

660 665 670

Arg His Asn Phe Asn Ser Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe

675 680 685

Thr Asp Val Ser Val Val Glu Ile Glu Ala Asn Asp Lys Lys Pro Phe

690 695 700

Pro Glu Asp Leu Lys Ser Leu Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Ile Asn

705 710 715 720

Thr Glu Gly His Ser Ser Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser

725 730 735

Ser Arg Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asp Glu Asn Glu Ser Ser Gln Asn

740 745 750

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

755 760 765

His Gln Val Pro Ser Val Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln

770 775 780

Pro Leu Leu Asp Ser Glu Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp

785 790 795 800

His Val Asp Gly Gly Asp Gly Ile Leu Pro Arg Gln Gln Tyr Phe Lys

805 810 815

Gln Asn Cys Ser Gln His Glu Ser Ser Pro Asp Ile Ser His Phe Glu

820 825 830

Arg Ser Lys Gln Val Ser Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe Val Arg Leu

835 840 845

Lys Gln Gln Ile Ser Asp His Ile Ser Gln Ser Cys Gly Ser Gly Gln
850 855 860
Met Lys Met Phe Gln Glu Val Ser Ala Ala Asp Ala Phe Gly Pro Gly
865 870 875 880
Thr Glu Gly Gln Val Glu Arg Phe Glu Thr Val Gly Met Glu Ala Ala
885 890 895
Thr Asp Glu Gly Met Pro Lys Ser Tyr Leu Pro Gln Thr Val Arg Gln
900 905 910

Gly Gly Tyr Met Pro Gln
915

<210> 2
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 2
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ala Ile Ala Ser Gly Tyr
20 25 30
Ile Asp Ser Arg Trp Cys Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys

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

100 105 110
Glu Phe Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 3

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 3

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

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

20 25 30

Gly Met Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Thr Asp Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Lys Ala Lys Asp Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Met Tyr Ser Cys Lys

85 90 95

Thr Lys Asp Gly Thr Ile Ala Thr Met Glu Leu Cys Asp Phe Gly Tyr

100 105 110

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

<210> 4

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 4

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

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Arg Ala Ala Pro Leu Tyr Ser Ser Gly Ser Pro Leu Thr Arg
100 105 110
Ala Arg Tyr Asn Val Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 5
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<400> 5
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Ala Ser Thr Tyr Cys Thr Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Ala Ile Asp Ser Asp Gly Thr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

<210> 6

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 6

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Tyr Ala Tyr Ser Thr Cys
20 25 30
Asn Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ser Ala Phe Ile Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala Asn Cys Tyr Arg Arg Leu Arg Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210

> 7

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 7

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

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

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

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Gly Ala Asn Ala Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Lys Arg Gly His Ala Cys Ala Gly Tyr Tyr Pro Ile Pro Tyr Asp Asp
100 105 110

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

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 8

Ala Ile Ala Ser Gly Tyr Ile Asp Ser Arg Trp Cys Met Ala
1 5 10

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9

Ala Ile Trp Pro Gly Gly Gly Leu Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 10

Gly Ser Pro Arg Met Cys Pro Ser Leu Glu Phe Gly Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 11

Phe Thr Ser Asn Ser Cys Gly Met Asp

1 5

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 12

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

1 5 10 15

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 13

Lys Asp Gly Thr Ile Ala Thr Met Glu Leu Cys Asp Phe Gly Tyr

1 5 10 15

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 14

Tyr Pro Tyr Ser Asn Gly Tyr Met Gly

1 5

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 15

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

1 5 10 15

Gly

<210> 16

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 16

Arg Ala Ala Pro Leu Tyr Ser Ser Gly Ser Pro Leu Thr Arg Ala Arg

1 5 10 15

Tyr Asn Val

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 17

Ser Thr Tyr Cys Thr Tyr Asp Met His

1 5

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 18

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

1 5 10 15

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 19

Val Cys Val Val Gly Ser Arg Trp Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 20

Tyr Ala Tyr Ser Thr Cys Asn Met Gly

1 5

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 21

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

1 5 10 15

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 22

Asn Cys Tyr Arg Arg Leu Arg Asn Tyr

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 23

Leu Thr Phe Asp Asp Ser Val Met Gly

1 5

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 24

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

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 25

Gly His Ala Cys Ala Gly Tyr Tyr Pro Ile Pro Tyr Asp Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 26

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 26

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Gln Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Leu Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 27

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 27

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Val Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Ser Ser Lys Asp Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 28

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Ala Ser Val Ser Asn Leu Gly Trp Pro Pro Val Arg Ala Pro Ser

100 105 110

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

115 120

<210> 29

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 29

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

1 5 10 15

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

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

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

Ala Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg His Gly Tyr
100 105 110

Asn Val Trp Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 30

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 30

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Val Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Ser Ser Lys Asp Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 31

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Val Ser Arg Gly Gly Phe Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Ser Ser Val Ser Phe Tyr Gly Trp Pro Pro Asp Arg Val Pro Ser

100 105 110

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

115 120

<210> 32

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Thr 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 Leu Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Gly Tyr

100 105 110

Asn Val Trp Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 33

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 33

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Pro Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Leu Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Thr Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 34

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 34

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Pro Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Leu Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

115 120 125

<210> 35
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 35
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

100 105 110

Asn Tyr Trp Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 36

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 36

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Thr Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asn Tyr Trp Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 37

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Cys Cys

85 90 95

Ala Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Gly Tyr

100 105 110

Asn Cys Trp Gly Pro Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 38

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

115 120

<210> 39
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 39
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Lys Gln Thr
20 25 30
Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

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

100 105 110
Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 40

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 40

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Gln Thr
20 25 30
Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Val Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Ser Ser Lys Asp Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Tyr Arg Asn Leu Tyr
100 105 110
Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 41

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 41

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr

100 105 110

Asn Tyr Trp Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 42

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr
100 105 110
Ala Tyr Trp Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 43
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 43
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

100 105 110
Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 44
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 44

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Pro Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Leu Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Gln Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Ala Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 45

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr

100 105 110

Asn Val Trp Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 46

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Val Ser Cys Gln Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Gln Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Pro Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 47

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 47

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

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

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Gln Asn Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 48

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 48

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

<210> 49

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 49

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Pro Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Leu Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Thr Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 50

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 50

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Lys Gln Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Thr Ile Asn Arg Gly Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 51

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 51

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Val Tyr Lys Gln Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 52

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 52

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Val Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Gln Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr
100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 53

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 53

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

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

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Thr Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr

100 105 110

Asn Tyr Trp Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 54

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 54

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Asn Ser Gly Gly Ala Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Leu Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Cys Cys
85 90 95
Ala Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr
100 105 110
Asn Cys Trp Gly Pro Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 55

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr

100 105 110

Asn Tyr Trp Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 56

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 56

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Gln Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Val Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

115 120 125

<210> 57
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 57
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Val Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Gln Thr
20 25 30
Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

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

100 105 110
Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 58

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 58

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys His Val Ala Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Trp
100 105 110

His Val Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 59

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 59

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ala Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr

100 105 110

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 60

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys His Ile Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr

100 105 110

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 61

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 61

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Gln Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Val Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Met Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Ser Ser Lys Asp Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 62

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 62

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Gln Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 63

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 63

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Lys Thr Leu Asp Leu Gln Met Asn

65 70 75 80

Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ala Ser Leu

85 90 95

Ser Tyr Cys Leu Asn Pro Thr Leu Arg Val Asp Gly Tyr Asn Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 64

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 64

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Leu Thr Tyr Lys Gln Thr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Tyr Leu Tyr

100 105 110

Gln Trp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 65

<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 65

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

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

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

<210> 66
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 66

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Arg Pro Thr
20 25 30

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

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr
100 105 110
Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 67
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 67
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

<210> 68

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 68

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Asn Leu Gly Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Thr 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 Leu Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr
100 105 110
Gly Tyr Trp Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 69

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 69

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Gly Leu Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 70

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 70

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

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

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

Ala Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Asn Ser Val

50 55 60

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

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr
100 105 110

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

<210> 71

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 71

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys His Ile Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr
100 105 110

Asn Cys Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 72

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 72

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

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

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

Ala Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Asn Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Thr Val Asn Arg Gly Leu Tyr
100 105 110

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

<210> 73

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 73

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

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

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

<210> 74
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<400> 74
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ile Ser Gly Phe Thr Tyr Lys Gln Thr
20 25 30
Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Glu Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Met Asn Gly Leu Lys Leu Glu Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Thr Ile Asn Arg Gly Leu Tyr

100 105 110

Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 75

Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly

1 5

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 76

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

1 5 10 15

Gly

<210> 77

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 77

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr Gln Tyr

1 5 10 15

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 78

Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly

1 5

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 79

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

1 5 10 15

Gly

<210> 80

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 80

Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr Gln Tyr

1 5 10 15

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 81

Phe Thr Leu Ser Thr Tyr Trp Ile Tyr
1 5

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 82

Thr Val Ser Arg Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Asn
1 5 10 15
Gly

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 83

Ser Val Ser Asn Leu Gly Trp Pro Pro Val Arg Ala Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 84

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 85

<211>

17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 85

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

1 5 10 15

Gly

<210> 86

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 86

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg His Gly Tyr Asn Val

1 5 10 15

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 87

Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly

1 5

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 88

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 89

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 89

Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 90

Phe Thr Leu Ser Thr Tyr Trp Met Tyr
1 5

<210> 91

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 91

Ala Val Ser Arg Gly Gly Phe Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 92
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 92
Ser Val Ser Phe Tyr Gly Trp Pro Pro Asp Arg Val Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 93
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 94
Ala Ile Asn Ser Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 95

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 95

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Gly Tyr Asn Val
1 5 10 15

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 96

Phe Thr Tyr Arg Pro Thr Phe Met Gly
1 5

<210> 97

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 97

Ala Ile Thr Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 98

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 98

Thr Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 99

Phe Thr Tyr Arg Pro Thr Phe Met Gly
1 5

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 100

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Ser Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 101

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 101

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 102

Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 103

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

1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 104

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Asn Tyr

1 5 10 15

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 105

Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 106

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 107

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 107

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 108

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 109
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 109
Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 110
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 110
His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Gly Tyr Asn Cys
1 5 10 15

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 111
Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asp Met Ser
1 5
<210> 112
<211> 17
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 112

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

1 5 10 15

Gly

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 113

Val Lys Glu Arg Arg Ser Asn Gly His Pro Ile Val Phe Gly Asp

1 5 10 15

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 114

Phe Thr Tyr Lys Gln Thr Phe Met Gly

1 5

<210>

115

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 115

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 116
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 116
Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 117
Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly
1 5
<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 118
Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 119

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 119

Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Tyr Arg Asn Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 120

Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 121

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 121

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 122

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 122

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Asn Tyr

1 5 10 15

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 123

Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 124

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

1 5 10 15

Gly

<210> 125

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 125

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

1 5 10 15

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 126

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 127

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

1 5 10 15

Ala

<210> 128

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 128

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr

1 5 10 15

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 129

Phe Thr Tyr Arg Pro Thr Phe Met Gly
1 5

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 130

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Ser Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 131

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 131

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Ala Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 132

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Val Ser

1 5

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 133

Thr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 134

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 134

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Asn Val
1 5 10 15

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 135

Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly
1 5

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 136

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 137

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 137

Ser Thr Val Ile Thr Ser Pro Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 138

Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Lys
1 5

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 139

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

1 5 10 15

Gly

<210> 140

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 140

Gln Asn Leu Asp Tyr

1 5

<210> 141

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 141

Phe Thr Phe Asn Ser Ala His Met Lys

1 5

<210> 142

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 142

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

1 5 10 15

Gly

<210> 143

<211

> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 143

Gly Gly Leu

1

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 144

Phe Thr Tyr Arg Pro Thr Phe Met Gly

1 5

<210> 145

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 145

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

1 5 10 15

Gly

<210> 146

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 146

Thr Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 147

Phe Thr Tyr Lys Gln Thr Phe Met Gly
1 5

<210> 148

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 148

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 149

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 149

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Thr Ile Asn Arg Gly Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 150

Phe Val Tyr Lys Gln Thr Phe Met Gly

1 5

<210> 151

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 151

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

1 5 10 15

Gly

<210> 152

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 152

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr Gln Tyr

1 5 10 15

<

210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 153

Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly
1 5

<210> 154

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 154

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 155

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 155

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 156

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 157

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 157

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 158

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 158

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 159

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 160

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Ala Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 161

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 161

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Asn Cys
1 5 10 15

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 162

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 163

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 163

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 164
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 164
His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 165
Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly
1 5
<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 166
Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 167

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 167

Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 168

Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly
1 5

<210> 169

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 169

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 170

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 170

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 171

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 172

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 172

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 173

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 173

His Val Ala Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Trp His Val
1 5 10 15

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 174

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 175

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

1 5 10 15

Ala

<210> 176

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 176

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Asn Tyr

1 5 10 15

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 177

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 178

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 179

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 179

His Ile Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 180

Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly

1 5

<210> 181

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 181

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Met Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 182

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 182

Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 183

Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly
1 5

<210> 184

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 184

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 185

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 185

Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 186

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 186

Tyr Thr Gly Cys Met Gly
1 5

<210> 187

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 187

Ser Ile Asn Asp Gly Gly Ser Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 188

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 188

Ser Leu Ser Tyr Cys Leu Asn Pro Thr Leu Arg Val Asp Gly Tyr Asn

1 5 10 15

Tyr

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 189

Leu Thr Tyr Lys Gln Thr Phe Met Gly

1 5

<210> 190

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 190

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

1 5 10 15

Gly

<210> 191

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 191

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Tyr Leu Tyr Gln Trp
1 5 10 15

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 192

Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 193

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 193

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Ser Val Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 194

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 194

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Gly Tyr Asn Val
1 5 10 15

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 195
Phe Thr Tyr Arg Pro Thr Phe Met Gly
1 5

<210> 196
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 196
Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 197
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 197
Ser Thr Val Ile Thr Ser Glu Ser Ile Asn Arg Asn Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 198
<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 198

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 199

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 199

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

1 5 10 15

Gly

<210> 200

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 200

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Gly Tyr Asn Val

1 5 10 15

<210> 201

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 201

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 202

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 202

Ala Ile Asn Leu Gly Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 203

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 203

His Val Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Gly Tyr

1 5 10 15

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 204

Phe Thr Phe Asn Ser Ala His Leu Lys

1 5

<210> 205

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 205

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

1 5 10 15

Gly

<210> 206

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 206

Gly Gly Leu

1

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 207

Phe Thr Tyr Arg Gln Thr Phe Met Gly

1 5

<210> 208

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 208

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Asn Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 209

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 209

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Ser Ile Asn Arg Gly Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 210

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 211

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 211

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 212

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 212

His Ile Thr Gly Asp Tyr Asp Pro Ser Leu Arg Tyr Glu Tyr Asn Cys
1 5 10 15

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 213

Phe Thr Tyr Lys Gln Thr Phe Met Gly
1 5

<210> 214

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 214

Ala Ile Ser Thr Gly Gly Gly Asn Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 215

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 215

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Thr Val Asn Arg Gly Leu Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 216

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 216

Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Ala Met Lys
1 5

<210> 217

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 217

Ser Ile Ser Gly Gly Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 218

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 218

Gln Asn Leu Asp Tyr

1 5

<210> 219

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 219

Phe Thr Tyr Lys Gln Thr Phe Met Gly

1 5

<210> 220

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 220

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

1 5 10 15

Gly

<210> 221

<211

> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 221

Ser Thr Val Ile Thr Ser Val Thr Ile Asn Arg Gly Leu Tyr Gln Tyr

1 5 10 15

<210> 222

<211> 387

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 222

caggtgcaac ttcaggagtc cggcggtggc agtgtgcagg ccggaggctc tctccgcctc 60

tcttgcacag cctccggtgc catcgcctcc ggctacattg actctaggtg gtgtatggcc 120

tggttccgcc aggccccccgg aaaggagaga gagggcgtcg cggcaatttg gccgggtggg 180

ggcctgacag tgtacgccga ttctgtcaag ggtcgcttta ccatcagccg cgaccatgcg 240

aaaaacaccc tgtaccttca gatgaacaat ctcaagccag aggataccgc tatgtattac 300

tgcgcagcgg gcagccctcg catgtgtcct tccctggagt ttggcttcga ttactgggga 360

cagggtactc aggtgaccgt cagctct 387

<210> 223

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 223

caagtgcagt tgcaggagag cggtgggggt agcgtccagg ccgggggctc tcttcggctg 60

tcctgtactg caccgggatt caccagtaac tcatgcggca tggactggta tcggcaggca 120

ccgggcaagg aacgcgagtt cgtgtccagt atctctacag atggcaccac tggttacgct 180

gactccgtga aaggccggtt caccatctca aaagataagg caaaggatac tgtgtacctc 240

caaatgaaca gcctgaagcc ggaggacaca ggaatgtata gctgtaagac caaggatggc 300

acgattgcca caatggagct ttgcgatttc ggatactggg ggcaaggcac ccaggtgacc 360

gtgtcttcc 369

<210> 224

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 224

caggtgcaac tccaagagag cggaggtggc agtgttcagg ccgggggcag cctgcgcctc 60

agctgtgcag cttccgggta tccctactcc aatggctaca tgggctggtt ccgccaagcg 120

cccggcaagg agagagaggg tgtcgcaacc atttataccg gcgacggaag gacttattac 180

gcggattccg tcaagggccg ctttactatc tctcgcgata acgctaagaa taccgtggat 240

ctccagatgt cctctctcaa gcccgaggac accgctatgt attactgcgc cgctagggct 300

gcaccccttt atagctctgg atcaccgctg acacgcgcaa ggtacaatgt gtggggacag 360

ggaacgcaag tgacggtgtc ctcc 384

<210> 225

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 225

caggtacagc ttcaggagtc cgggggaggc agcgtgcagg caggtggctc cctgcgcctg 60

tcttgcgtcg ctagtgccag cacctactgc acctacgaca tgcactggta tcgtcaagcg 120

cccggaaagg gccgtgagtt cgtctctgcc atcgacagcg acggcaccac acggtacgct 180

gactccgtca agggcaggtt cactatttct cagggcaccg ccaagaacac tgtgtacctc 240

cagatgaaca gtctccagcc tgaggacacc gcaatgtatt actgtaagac tgtgtgcgtc 300

gtgggctctc ggtggtcaga ttactgggga cagggtactc aggtaactgt tagctcc 357

<210> 226

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 226

caggtgcaac tccaggagag cggaggcggt tccgtgcagg ctgggggtag cctcactctc 60

tcctgtgcag cttccgaata tgcgtatagc acttgcaata tggggtggta tcgccaggcc 120

cccggtaaag agcgtgagct ggtgtccgct ttcatttctg acggatcaac ttattacgca 180

gatagcgtaa agggacgctt cacaattaca cgggataatg ccaagaatac agtgtacttg 240

cagatgaaca gtctgaagcc tgaggacact gccatctact attgcagtgc gaactgctac 300

cgtaggctga ggaattactg gggtcaaggt acacaggtaa ctgtctcctc t 351

<210> 227

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 227

caggtgcagt tgcaggagtc cggcggtgga ctggttcagc caggtgggtc tctgcgcctc 60

tcctgtaccg ctagtggact gacctttgat gacagcgtca tgggatggtt ccgtcaggcc 120

cctgggaagg gtcgcgaggc cgtttcctgt atctcctcta gcggagccaa tgccttctac 180

gcggactctg tgaaaggccg ctttactatc agtcgcgata acgctaagaa taccctgtac 240

cttcagatga acagcctcaa gcccgaggat acagcaactt actattgtaa gcgcggacat 300

gcctgcgcag gctattaccc tatcccctat gacgattact ggggtcaagg cacccaggtc 360

acggtgagca gc 372

<210> 228

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 228

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

ctgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacaggggc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 229

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 229

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgcca tcagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

gtgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagga caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgagagcat caacaggaac ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 230

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 230

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccctgagc acctactgga tctactgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gccccgagtg ggtgagcacc gtgagcagga gcggcggcac cacctactac 180

gccgacagcg tgaacggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccgtgtac 240

ctgcagatga acaacctgaa gcccgaggac gccgccgtgt actactgcct ggccagcgtg 300

agcaacctgg gctggccccc cgtgagggcc cccagcccca ccggccaggg cacccaggtg 360

accgtgagca gc 372

<210> 231

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 231

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcgccgg cacctactac 180

accgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggcac ggctacaacg tgtggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 232

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 232

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

gtgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccatctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagga caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgagagcat caacaggaac ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 233

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 233

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccctgagc acctactgga tgtactgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gccccgagtg ggtgagcgcc gtgagcaggg gcggcttcaa cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccgtgtac 240

ctgcagatga acagcctgaa gcccgaggac accgccgtgt actactgcat gagcagcgtg 300

agcttctacg gctggccccc cgacagggtg cccagcccca ccggccaggg cacccaggtg 360

accgtgagca gc 372

<210> 234

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 234

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcgagag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcgccgg cacctactac 180

accgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac ggctacaacg tgtggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 235

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 235

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacagg cccaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

ctgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcaccaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccaccacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacaggaac ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 236

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 236

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcggca tcagcggctt cacctacagg cccaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

ctgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag cagcgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccgtg agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacaggggc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 237

<400> 237

000

<210> 238

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 238

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcaccg ccagcggctt caccttcagg aactacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgaggctgc acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacaact actggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 239

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 239

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagg aactacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcac caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacaact actggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 240

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 240

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actgctgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac ggctacaact gctggggccc cggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 241

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 241

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc acctacgaca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcacc atcaactaca gcggcagcag cacctactac 180

gtggacagcg tgctgggcag gttcaccatc gccagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acaacctgca gaccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagcgtgaag 300

gagaggagga gcaacggcca ccccatcgtg ttcggcgaca ggggccaggg cacccaggtg 360

accgtgagca gc 372

<210> 242

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 242

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacaag cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacaggggc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 243

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 243

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

gtgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagga caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgagagcat ctacaggaac ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 244

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 244

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagg aactacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgaa gcccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacaact actggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 245

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 245

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagg aactacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacgcct actggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 246

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 246

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaaggccag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gactacaact actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 247

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 247

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcggca tcagcggctt cacctacagg cccaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

ctgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag cagcgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccgtg agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacagggcc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 248

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 248

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgccg tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcacc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcac caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacaacg tgtggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 249

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 249

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgagggtg 60

agctgccaga tcagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gccccagcat caacaggaac ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 250

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 250

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg tgagcggctt caccttcagc aactacgcca tgaagtgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcggcg gcggcggcgc cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acaccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgaa gaccgaggac accgccgtgt actactgcgc cgcccagaac 300

ctggactaca ggggccaggg cacccaggtg accgtgagca gc 342

<210> 251

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 251

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcaccg ccagcggctt caccttcaac agcgcccaca tgaagtggga gaggcagccc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcttc atcacccccg gcggcgccag caccggctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acaacctgaa gaccgaggac accgccgtgt actactgcgc caccggcggc 300

ctgaggggcc agggcaccca ggtgaccgtg agcagc 336

<210> 252

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 252

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacagg cccaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

ctgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcaccaccg gcggcggcag caccctgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccaccacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacaggaac ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 253

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 253

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacaag cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgaccat caacaggggc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 254

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 254

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cgtgtacaag cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacaggggc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 255

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 255

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgagggtg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacaggggc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 256

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 256

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagag caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcac caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacaact actggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 257

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 257

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcgccag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actgctgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacaact gctggggccc cggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 258

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 258

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacaact actggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 259

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 259

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

gtgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagga caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgagagcat caacaggaac ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 260

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 260

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgagggtg 60

agctgcgtgg tgagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacaggaac ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 261

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 261

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccatgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

gccggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtggcacg tgtggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 262

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 262

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagg agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaaggccag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacaact actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 263

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 263

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacatc 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacaact actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 264

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 264

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

gtgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag catggtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagga caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgagagcat caacaggaac ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 265

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 265

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc cccgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgagagcat caacaggggc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 266

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 266

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggctt cctgaggctg 60

agctgcgcct tcagcggcta caccggctgc atgggctggt tcaggcaggg ccccggccag 120

gagagggagg gcgtggccag catcaacgac ggcggcagcc tgacctacgc cgacagcgtg 180

aagggcaggt tcaccatcag caaggacaac gccaagaaga ccctggacct gcagatgaac 240

accctgaagc ccgaggacac cgccatgtac tactgcgccg ccagcctgag ctactgcctg 300

aaccccaccc tgagggtgga cggctacaac tactggggcc agggcaccca ggtgaccgtg 360

agcagc 366

<210> 267

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 267

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggcct gacctacaag cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca acagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacaggtac ctgtaccagt ggtggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 268

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 268

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc aactacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcgtggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcagcgt gttctacgcc 180

gacagcgtga agggcaggtt caccatcagc agggacaacg ccaagaacac cctgtacctg 240

cagctgagca gcctgaagac cgaggacacc gccatgtact actgcgccaa gcacgtgacc 300

ggcgactacg accccagcct gaggtacggc tacaacgtgt ggagccaggg cacccaggtg 360

accgtgagca gc 372

<210> 269

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 269

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcggca tcagcggctt cacctacagg cccaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

ctgggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagga caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgagagcat caacaggaac ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 270

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 270

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac ggctacaacg tgtggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 271

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 271

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacctgg gcggcgacac cacctactac 180

accgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actactgcgc caagcacgtg 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacggct actggagcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 272

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 272

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcaccg ccagcggctt caccttcaac agcgcccacc tgaagtggga gaggcagccc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcttc atcaccaacg gcggcgccag caccggctac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggacg acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acaacctgaa gaccgaggac accgccgtgt actactgcgc caccggcggc 300

ctgaggggcc agggcaccca ggtgaccgtg agcagc 336

<210> 273

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 273

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgagggtg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacagg cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccatctac 180

gccaacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgagcat caacaggggc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 274

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 274

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcgcc atcaacagcg gcggcggcag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240

ctgcagctga acagcctgaa gaccgaggac accgccatgt actgctgcgc caagcacatc 300

accggcgact acgaccccag cctgaggtac gagtacaact gctggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 275

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 275

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacaag cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcaa caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaca gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgaccgt gaacaggggc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 276

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 276

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcgcc ctggtgcagc ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc tactacgcca tgaagtgggt gaggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcagc atcagcggcg gcggcggcgc cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acaccaacga caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgaa gaccgaggac accgccgtgt actactgcgc cgcccagaac 300

ctggactaca ggggccaggg cacccaggtg accgtgagca gc 342

<210> 277

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 277

caggtgcagc tgcaggagag cggcggcggc agcgtgcagg ccggcggcag cctgaggctg 60

agctgcgtga tcagcggctt cacctacaag cagaccttca tgggctggtt caggcaggtg 120

cccggcaagg agagggaggg cgtggccgcc atcagcaccg gcggcggcag caccgtgtac 180

gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agccaggaga gcagcaagaa caccgtgtac 240

ctggagatga acggcctgaa gctggaggac accggcatgt actactgcgc cgccagcacc 300

gtgatcacca gcgtgaccat caacaggggc ctgtaccagt actggggcca gggcacccag 360

gtgaccgtga gcagc 375

<210> 278

<211> 597

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser Pro Glu Ser Pro Val Val
1 5 10 15

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

Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr Ile Val Trp Lys Thr Asn
35 40 45

His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr Ile Ile Asn Arg Thr Ala
50 55 60

Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser Leu Asn Ile Gln Leu Thr
65 70 75 80

Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu Gln Asn Val Tyr Gly Ile
85 90 95

Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys Pro Lys Asn Leu Ser Cys
100 105 110

Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys Glu Trp Asp Gly Gly Arg
115 120 125

Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu Lys Ser Glu Trp Ala Thr
130 135 140

His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg Asp Thr Pro Thr Ser Cys
145 150 155 160

Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val Asn Ile Glu Val Trp Val
165 170 175

Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr Ser Asp His Ile Asn Phe
180 185 190

Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro Pro His Asn Leu Ser Val
195 200 205

Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu Lys Leu Thr Trp Thr Asn
210 215 220

Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg

225 230 235 240

Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile Pro Pro Glu Asp Thr Ala

245 250 255

Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp Leu Lys Pro Phe Thr Glu

260 265 270

Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu Asp Gly Lys Gly Tyr Trp

275 280 285

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

290 295 300

Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile Asp Pro Ser His Thr Gln

305 310 315 320

Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys Thr Leu Pro Pro Phe Glu

325 330 335

Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val Thr Leu Thr Arg Trp Lys

340 345 350

Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala Thr Lys Leu Thr Val Asn

355 360 365

Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu Thr Val Arg Asn Leu Val

370 375 380

Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile Pro Ala Cys Asp Phe Gln

385 390 395 400

Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala Phe Pro Lys Asp Asn Met

405 410 415

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

420 425 430

Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala Pro Cys Ile Thr Asp Trp

435 440 445

Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr Tyr Leu Arg Gly Asn Leu

450 455 460

Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val Thr Pro Val Tyr Ala Asp

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val Asp Val Gln Asn Gly Phe

515 520 525

Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr Ile Ile Gly Asn Glu Thr

530 535 540

Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu Tyr Thr Leu Ser Ser Leu

545 550 555 560

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

565 570 575

Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe Thr Thr Pro Lys Phe Ala

580 585 590

Gln Gly Glu Ile Glu

595

<210> 279

<211> 917

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 279

Met Ser Ala Pro Arg Ile Trp Leu Ala Gln Ala Leu Leu Phe Phe Leu

1 5 10 15

Thr Thr Glu Ser Ile Gly Gln Leu Leu Glu Pro Cys Gly Tyr Ile Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Val Leu Lys Glu Ala Cys Leu Gln His Tyr Tyr Val Asn Ala Ser Tyr

50 55 60

Ile Val Trp Lys Thr Asn His Ala Ala Val Pro Arg Glu Gln Val Thr

65 70 75 80

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

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

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

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

325 330 335

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

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

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

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

Leu Ser Ser Leu Ser Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met Ala Ala
580 585 590

Tyr Thr Asp Glu Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe Thr Thr
595 600 605

Pro Lys Phe Ala Gln Gly Glu Ile Glu Ala Ile Val Val Pro Val Cys
610 615 620

Leu Ala Phe Leu Leu Thr Thr Leu Leu Gly Val Leu Phe Cys Phe Asn
625 630 635 640

Lys Arg Asp Leu Ile Lys Lys His Ile Trp Pro Asn Val Pro Asp Pro
645 650 655

Ser Lys Ser His Ile Ala Gln Trp Ser Pro His Thr Pro Pro Arg His
660 665 670

Asn Phe Asn Ser Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe Thr Asp
675 680 685

Val Ser Val Val Glu Ile Glu Ala Asn Asn Lys Lys Pro Cys Pro Asp
690 695 700

Asp Leu Lys Ser Val Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Val Ser Thr Glu
705 710 715 720

Gly His Ser Ser Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser Ser Arg
725 730 735

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Glu Glu Asn Glu Ser Ala Gln Ser Thr Ala
740 745 750

Ser Thr Val Gln Tyr Ser Thr Val Val His Ser Gly Tyr Arg His Gln
755 760 765

Val Pro Ser Val Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln Pro Leu
770 775 780

Leu Asp Ser Glu Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp Ser Val
785 790 795 800

Asp Gly Gly Asp Glu Ile Leu Pro Arg Gln Pro Tyr Phe Lys Gln Asn
805 810 815

Cys Ser Gln Pro Glu Ala Cys Pro Glu Ile Ser His Phe Glu Arg Ser

820 825 830

Asn Gln Val Leu Ser Gly Asn Glu Glu Asp Phe Val Arg Leu Lys Gln

835 840 845

Gln Gln Val Ser Asp His Ile Ser Gln Pro Tyr Gly Ser Glu Gln Arg

850 855 860

Arg Leu Phe Gln Glu Gly Ser Thr Ala Asp Ala Leu Gly Thr Gly Ala

865 870 875 880

Asp Gly Gln Met Glu Arg Phe Glu Ser Val Gly Met Glu Thr Thr Ile

885 890 895

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

900 905 910

Gly Tyr Met Pro Gln

915

<210> 280

<211> 595

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 280

Gln Leu Leu Glu Pro Cys Gly Tyr Ile Tyr Pro Glu Phe Pro Val Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Gln His Tyr Tyr Val Asn Ala Ser Tyr Ile Val Trp Lys Thr Asn

35 40 45

His Ala Ala Val Pro Arg Glu Gln Val Thr Val Ile Asn Arg Thr Thr

50 55 60

Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Val Val Leu Pro Ser Val Gln Leu Thr

65 70 75 80

Cys Asn Ile Leu Ser Phe Gly Gln Ile Glu Gln Asn Val Tyr Gly Val

85 90 95

Thr Met Leu Ser Gly Phe Pro Pro Asp Lys Pro Thr Asn Leu Thr Cys

100 105 110

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

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

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

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

Ser Gln Thr Tyr Thr Val Thr Gly Thr Glu Leu Thr Val Asn Leu Thr
355 360 365

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

Trp Cys Val Leu Ser Glu Asn Ala Pro Cys Val Glu Asp Trp Gln Gln
435 440 445
Glu Asp Ala Thr Val Asn Arg Thr His Leu Arg Gly Arg Leu Leu Glu
450 455 460
Ser Lys Cys Tyr Gln Ile Thr Val Thr Pro Val Phe Ala Thr Gly Pro
465 470 475 480
Gly Gly Ser Glu Ser Leu Lys Ala Tyr Leu Lys Gln Ala Ala Pro Ala
485 490 495

Arg Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys Lys Val Gly Lys Asn Glu Ala Val
500 505 510
Leu Ala Trp Asp Gln Ile Pro Val Asp Asp Gln Asn Gly Phe Ile Arg
515 520 525
Asn Tyr Ser Ile Ser Tyr Arg Thr Ser Val Gly Lys Glu Met Val Val
530 535 540
His Val Asp Ser Ser His Thr Glu Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Ser Ser
545 550 555 560

Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Gly Gly
565 570 575
Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe Thr Thr Pro Lys Phe Ala Gln Gly
580 585 590
Glu Ile Glu

595

<210> 281

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag

<400> 281

His His His His His His

1 5

<210> 282

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

8xHis tag

<400> 282

His His His His His His His His

1 5

<210> 283

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(40)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 283

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40

<210> 284

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Ser Gly"

repeating units

<400> 284

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly

50

<210> 285

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

<210> 286
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> SITE
<222> (1)..(30)
<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Ser" repeating units
<400> 286
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
20 25 30

<210> 287
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> SITE
<222> (1)..(40)
<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Ser Gly" repeating units

<400> 287

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

35 40

<210> 288

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

His tag

<220><221> SITE

<222> (1)..(6)

<223> This sequence may encompass 3-6 residues

<400> 288

His His His His His His

1 5