

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2021-0010508  
(43) 공개일자 2021년01월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/40 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2851 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7035733  
(22) 출원일자(국제) 2019년05월16일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년12월11일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/032582  
(87) 국제공개번호 WO 2019/222449  
국제공개일자 2019년11월21일
- (30) 우선권주장  
62/672,299 2018년05월16일 미국(US)

- (71) 출원인  
드래곤플라이 세라퓨틱스, 인크.  
미국 매사추세츠주 02451 월섬 게이트하우스 드라이브 35
- (72) 발명자  
창, 그레고리, 피.  
미국 02155 매사추세츠주 메드포드 선더스 스트리트 143  
청, 앤, 에프.  
미국 01773 매사추세츠주 링컨 모닝사이드 라인 25  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 NKG2D, CD16 및 섬유아세포 활성화 단백질에 결합하는 단백질

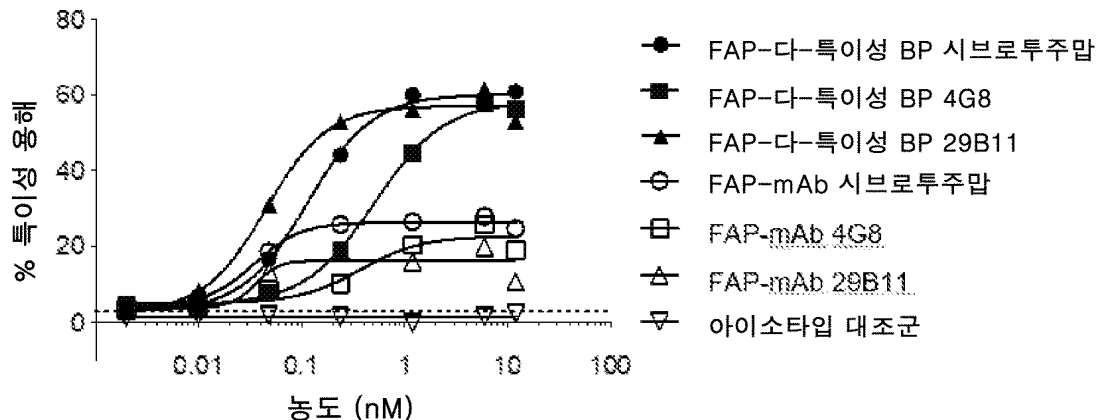
## (57) 요약

NKG2D 수용체, CD16 및 섬유아세포 활성화 단백질 (FAP)에 결합하는 다-특이성 결합 단백질 뿐만 아니라 암, 자가면역 질환 또는 섬유증의 치료에 유용한 다-특이성 결합 단백질의 약제학적 조성물 및 치료 방법이 기술된다.

대표도 - 도37a

## LL 86

휴식된 1차 NK 세포 (기증자 RR01612):표적 세포 = 10:1



(52) CPC특허분류

**C07K 16/283** (2013.01)

**C07K 16/40** (2013.01)

**A61K 2039/505** (2013.01)

**C07K 2317/31** (2013.01)

**C07K 2317/73** (2013.01)

**C07K 2317/75** (2013.01)

**C07K 2317/94** (2013.01)

**C07K 2319/30** (2013.01)

(72) 발명자

**두, 진안**

미국 02452 매사추세츠주 월턴 렉싱턴 스트리트  
1105 유닛 4-5

**그린버그, 에이샤**

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 폴른 로드 37

**해니, 윌리엄**

미국 01778 매사추세츠주 웨일랜드 링컨 로드 61

**왁트만, 니콜라이**

미국 01742 매사추세츠주 콘코드 모뉴먼트 스트리트 1776

**룬드, 브래들리, 엠.**

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7

**프린츠, 비앙카**

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

단백질로서,

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) 섬유아세포 활성화 단백질(FAP)에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및
- (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 일부, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위를 포함하는 단백질.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 상기 제1 항원-결합 부위가 인간에서 NKG2D에 결합하는 단백질.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 상기 제1 항원-결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 상기 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인이 동일한 폴리펩티드 상에 존재하는 단백질.

#### 청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 상기 제2 항원-결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 상기 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인이 동일한 폴리펩티드 상에 존재하는 단백질.

#### 청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 상기 제1 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 상기 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 단백질.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:1, 서열번호:41, 서열번호:49, 서열번호:57, 서열번호:59, 서열번호:61, 서열번호:69, 서열번호:77, 서열번호:85, 서열번호:167, 서열번호:171, 서열번호:175, 서열번호:179, 서열번호:183, 서열번호:187, 및 서열번호:93으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:41과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:42와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:49와 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:50과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:57와 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:58과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:59와 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:60과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:61과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:62와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:69와 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:70과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 15

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:77과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:78과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 16

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:85, 서열번호:167, 서열번호:171, 서열번호:175, 서열번호:179, 서열번호:183, 또는 서열번호:187과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:86과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 17

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:93과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:94와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 18

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:101과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:102와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 19

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 서열번호:103과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:104와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 부위가 단일-도메인 항체인 단백질.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 상기 단일-도메인 항체가  $V_{\text{H}}$  단편 또는  $V_{\text{NAR}}$  단편인 단백질.

#### 청구항 22

제1항 내지 제2항 또는 제20항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인이 동일한 폴리펩티드 상에 존재하는 단백질.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:114와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:118과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질.

#### 청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:131과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:135와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질.

#### 청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:139와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:143과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질.

#### 청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:122와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:126과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질.

#### 청구항 28

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 부위는 각각 서열번호:114 및 118, 131 및 135, 139 및 143, 및 122 및 126로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 단백질.

#### 청구항 29

제1항 내지 제4항 또는 제8항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 부위가 단일-도메인 항체인 단백질.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 부위가  $V_H$  단편 또는  $V_{NAR}$  단편인 단백질.

#### 청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질이 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인의 일부를 포함하고, 여기서 상기 항체 Fc 도메인이 힌지 및 CH2 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, 상기 항체 Fc 도메인이 인간 IgG1 항체의 힌지 및 CH2 도메인을 포함하는 단백질.

#### 청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 Fc 도메인이 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 Fc 도메인이 인간 IgG1의 Fc 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400,

D401, F405, Y407, K409, T411, K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 상이한 단백질.

#### 청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 단백질 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제형.

#### 청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 단백질을 코딩하는 핵산을 하나 이상 포함하는 세포.

#### 청구항 37

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 단백질의 유효량에 종양 세포 및 자연 살해 세포를 노출시키는 단계를 포함하여 종양 세포 사멸을 증진시키는 방법.

#### 청구항 38

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 단백질 또는 제35항에 따른 제형의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 암을 치료하는 방법.

#### 청구항 39

제38항에 있어서, 상기 치료될 암이 침윤성 유관암종, 췌관 선암, 위암, 자궁암, 자궁경부암, 대장암, 유방암, 난소암, 방광암, 폐암, 중피종, 위선암, 췌장암, 두경부암, 간암, 자궁내막암, 신경내분비암, 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 평활근 육종, 골육종, 연골 육종, 지방육종, 활액육종, 신경초종, 흑색종, 및 신경교종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 40

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 단백질 또는 제35항에 따른 제형의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 자가면역 질환을 치료하는 방법.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 자가면역 질환이 류마티스성 관절염, 그레이브병(Grave's disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 원발성 담즙성 간경변, 원발성 경화성 담관염 및 염증성 파괴성 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 42

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 단백질 또는 제35항에 따른 제형의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 섬유증을 치료하는 방법.

#### 청구항 43

제42항에 있어서, 상기 섬유증이 특발성 폐 섬유증, 신장 섬유증, 간 섬유증 및 심장 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2018년 5월 16일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/672,299의 이익과 우선권을 주장한다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 전체적으로 참고로 인용된다. 2019년 5월 13일에 생성된 상기 ASCII 카피는 DFY\_056WO\_SL25.txt로 명명되었고 크기는 121,670 바이트이다.
- [0005] 기술분야

[0006] 본 발명은 NKG2D, CD16, 및 섬유아세포 활성화 단백질(fibroblast activation protein, FAP)에 결합하는 다-특이성 결합 단백질에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0007] 암은 상당한 연구 노력 및 이 병을 치료하기 위한 문헌에 보고된 과학적 진보에도 불구하고 심각한 건강문제가 되어왔다. 가장 빈번하게 진단되는 암은 전립선암, 유방암 및 폐암을 포함한다. 전립선암은 남성에서 가장 흔한 암이다, 유방암은 여성의 주된 사망 원인으로 남아있다. 이러한 암에 대한 현재 치료 옵션은 모든 환자에서 효과적이지 않고/않거나 상당한 유해 부작용을 가질 수 있다. 다른 종류의 암은 존재하는 치료 옵션을 사용하여 치료하는데 여전히 도전적으로 남아있다. 암에서 암-관련 섬유아세포는 종종 악성화를 촉진하고 암치료를 방해한다.

[0008] 암 면역치료는 매우 특이적이고 환자 자신의 면역 시스템을 사용하여 암세포의 파괴를 촉진하기 때문에 바람직하다. 이-특이성 T-세포 관여자같은 융합 단백질은 문헌에 기술된 암 면역치료제로서 종양 세포에 결합하고 T-세포가 종양 세포를 파괴하는 것을 촉진한다. 특정 종양-관련된 항원, 면역 세포, 및 종양 미세환경에서 다른 세포, 예를 들어, 암-관련된 섬유아세포를 결합하는 항체는 문헌에 기술되어 있다(예: WO 2016/134371 및 WO 2015/095412).

[0009] 자연 살해(natural killer, NK) 세포는 선천적 면역 시스템의 성분이며 순환 림프구의 대략 15%를 구성한다. NK 세포는 실질적으로 모든 세포에 침투하여 사전 감각 필요없이 효과적으로 종양세포를 죽이는 이들의 능력이 본래적 특징이다. 활성화된 NK 세포는 사멸 수용체 경로를 통해서 뿐만 아니라 퍼포린(perforin) 및 그랜자임(granzyme)을 포함하는 세포용해 과립을 통해서 세포독성 T 세포와 유사한 수단으로 표적 세포를 죽인다. 활성화된 NK 세포는 표적 조직으로 다른 백혈구들의 소집을 촉진하는 IFN- $\gamma$  및 케모카인 같은 염증을 일으키는 사이토카인을 또한 분비한다.

[0010] NK 세포는 그들 표면상의 다양한 활성화 및 억제수용체를 통한 신호에 반응한다. 예를 들어, NK세포가 건강한 자기-세포를 만나면, 그들의 활성화는 킬러-세포 면역글로블린-유사 수용체(KIP)의 활성화를 통해 억제된다. 대안적으로, NK 세포가 외래 세포 또는 암세포를 만나면, 그들의 활성화 수용체(예;NKG2D, 자연 세포독성 수용체(NCR), DNAX 부속 분자 1(DNAM1))를 통하여 활성화된다. NK 세포는 또한 그들 표면상의 CD16 수용체를 통해서 몇몇 면역글로블린의 불변 영역에 의해 활성화된다. 활성화에 대한 NK 세포의 전체 민감도는 자극 및 억제신호의 합에 의존한다.

[0011] 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP)는 세린 프로테아제패밀리에 속하는 동종이량체 통합막 젤라티나제이다. 이 단백질은 발달, 조직 복구, 및 상피 발암 중에 섬유아세포 성장 또는 상피-중산엽 상호작용의 제어에 관여하는 것으로 생각된다. 모든 인간 암종의 90% 이상이 활성화된 기질 섬유아세포 상에 FAP 발현을 갖는다. 기질 섬유아세포는 암종의 발달, 성장, 및 전이에 중요한 역할을 한다. FAP은 또한 뼈의 악성 세포 및 연조직 육종에서 발현된다.

[0012] 본 발명은 상술한 암에 대해 치료를 향상시키는 특정한 이점을 제공한다.

## 발명의 내용

[0013] 요약

[0014] 본 발명은 자연 살해 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체, 및 종양-관련 항원, FAP에 결합하는 다-특이성 결합 단백질을 제공한다. 이러한 단백질은 한 종류 이상의 NK-활성 수용체에 관여할 수 있으며, 자연 리간드가 NKG2D에 결합하는 것을 차단한다. 특정 실시예에서, 본 단백질은 인간에서 NK 세포를 괴롭힐 수 있다. 몇몇 실시예에서, 본 단백질은 인간 및 설치류 및 사이노몰거스 원숭이 같은 다른 종에서 NK 세포를 괴롭힐 수 있다. 본 발명의 다양한 양태 및 실시예는 하기에 상세히 기술된다.

[0015] 따라서, 특정 실시예에서, 본 발명은 NKG2D를 결합하는 제1 항원-결합 부위; FAP을 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및 CD16에 결합하기 충분한 일부인, 항체 파편 결정화가능한(fragment crystallizable, Fc) 도메인, 또는 CD16과 결합하는 제3 항원-결합 부위를 통합하는 단백질을 제공한다.

[0016] 항원-결합 부위들은 항체 중쇄 가변 도메인 및 항체 경쇄 가변 도메인(즉, 항체로서 배열되거나 또는 서로 융합되어 scFv를 형성한다)을 각각 통합하거나 하나 또는 그 이상의 항원-결합 부위들은 낙타 항체같은 V<sub>H</sub>H 항체 또

는 연골 오류에서 발견되는 것과 같은  $V_{NAR}$  항체 등의 단일 도메인 항체일 수 있다.

- [0017] 특정 양태에서 본 발명은 자연 살해 세포상의 NKG2D 수용체, CD16 수용체, 및 암세포상의 FAP에 결합하는 다-특이성 결합 단백질을 제공한다. NKG2D-결합 부위는 다음으로 부터 선택된 아미노산 서열과 90% 이상 동일한 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다: 서열번호:1, 서열번호:41, 서열번호:49, 서열번호:57, 서열번호:59, 서열번호:61, 서열번호:69, 서열번호:77, 서열번호:85, 서열번호:167, 서열번호:171, 서열번호:175, 서열번호:179, 서열번호:183, 서열번호:187, 및 서열번호:93.
- [0018] 몇몇 실시예에서 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위는 서열번호:1과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산을 갖는 서열번호:1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 통합할 수 있고/있거나, 서열번호:1의 CDR1(서열번호:105 또는 서열번호:151), CDR2(서열번호:106) 및 CDR3(서열번호:107 또는 서열번호:152)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 서열번호:1과 관련된 중쇄 가변 도메인은 다양한 경쇄 가변 도메인과 커플되어서 NKG2D 결합 부위를 형성한다. 예를 들어, 서열번호:1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 통합하는 제1 항원-결합부위는 서열번호들:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 및 40과 관련된 서열 중 어느 하나로부터 선택된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위는 서열번호:1과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 및 40으로부터 선택된 어느 하나의 서열과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다.
- [0019] 대안적으로, 특정 실시예에서 제1 항원-결합부위는 서열번호:41과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:42와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:41과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일할 수 있고/있거나, 서열번호:41의 CDR1(서열번호:43 또는 서열번호:153), CDR2(서열번호:44) 및 CDR3(서열번호:45 또는 서열번호:154)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:42와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일할 수 있고/있거나, 서열번호:42의 CDR1(서열번호:46), CDR2(서열번호:47) 및 CDR3(서열번호:48)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.
- [0020] 특정 실시예에서 제1 항원-결합 부위는 서열번호:49와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:50과 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:49와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일할 수 있고/있거나, 서열번호:49의 CDR1(서열번호:51 또는 서열번호:155), CDR2(서열번호:52) 및 CDR3(서열번호:53 또는 서열번호:156)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:50과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일할 수 있고/있거나, 서열번호:50의 CDR1(서열번호:54), CDR2(서열번호:55) 및 CDR3(서열번호:56)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합할 수 있다.
- [0021] 대안적으로, 제1 항원-결합부위는 서열번호:57과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:58와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있는데, 각각 서열번호:57과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산을 갖으며, 서열번호:58과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산을 갖는다. 다른 실시예에서, 제1 항원-결합 부위는 서열번호:59와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:60과 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:59와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일할 수 있고/있거나, 서열번호:59의 CDR1(서열번호:108), CDR2(서열번호:109) 및 CDR3(서열번호:110)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:60와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일할 수 있고/있거나, 서열번호:60의 CDR1(서열번호:111), CDR2(서열번호:112) 및 CDR3(서열번호:113)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.
- [0022] 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:101과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:102와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있는데, 각각 서열번호:101과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산을 갖으며 서열번호:102와 적어도 90% 이상(즉, 90%,

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일한 아미노산을 갖는다. 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:103와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:104와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합하는데, 서열번호:103과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일하고, 서열번호:104와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0023] 몇몇 실시예에서, NKG2D와 결합하는 제1 항원-결합 부위는 서열번호:61과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:62와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:61과 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:61의 CDR1(서열번호:63 또는 서열번호:157), CDR2(서열번호:64) 및 CDR3(서열번호:65 또는 서열번호: 158)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:62와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일할 수 있고/있거나, 서열번호:62의 CDR1(서열번호:66), CDR2(서열번호:67) 및 CDR3(서열번호:68)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:69와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:70와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:69와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:69 의 CDR1(서열번호:71 또는 서열번호:159), CDR2(서열번호:72) 및 CDR3(서열번호:73 또는 서열번호:160)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:70와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:70의 CDR1(서열번호:74), CDR2(서열번호:75) 및 CDR3(서열번호:76)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0024] 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:77과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:78와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:77과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:77의 CDR1(서열번호:79 또는 서열번호:161), CDR2(서열번호:80) 및 CDR3(서열번호:81 또는 서열번호:162)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:78와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:78의 CDR1(서열번호:82), CDR2(서열번호:83) 및 CDR3(서열번호:84)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0025] 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:85와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:86와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:85와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:85의 CDR1(서열번호:87 또는 서열번호:163), CDR2(서열번호:88) 및 CDR3(서열번호:89 또는 서열번호:164)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:86와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:86의 CDR1(서열번호:90), CDR2(서열번호:91) 및 CDR3(서열번호:92)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0026] 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:167과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:86와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:167과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:167의 CDR1(서열번호:87 또는 서열번호:168), CDR2(서열번호:88) 및 CDR3(서열번호:169 또는 서열번호:170)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:86와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:86의 CDR1(서열번호:90), CDR2(서열번호:91) 및 CDR3(서열번호:92)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0027] 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:171과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:86와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:171과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일할 수 있고/있거나, 서열번호:171의 CDR1(서열번호:87 또는 서열번호:172), CDR2(서열번호:88) 및 CDR3(서열번호:173 또는 서열번호:174)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:86

와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:86의 CDR1(서열번호:90), CDR2(서열번호:91) 및 CDR3(서열번호:92)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0028] 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:175과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:86와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:175과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:175의 CDR1(서열번호:87 또는 서열번호:176), CDR2(서열번호:88) 및 CDR3(서열번호:177 또는 서열번호:178)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:86와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:86의 CDR1(서열번호:90), CDR2(서열번호:91) 및 CDR3(서열번호:92)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0029] 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:179과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:86와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:179과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:179의 CDR1(서열번호:87 또는 서열번호:180), CDR2(서열번호:88) 및 CDR3(서열번호:181 또는 서열번호:182)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:86와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:86의 CDR1(서열번호:90), CDR2(서열번호:91) 및 CDR3(서열번호:92)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0030] 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:183과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:86와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:183과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:183의 CDR1(서열번호:87 또는 서열번호:184), CDR2(서열번호:88) 및 CDR3(서열번호:185 또는 서열번호:186)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:86와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:86의 CDR1(서열번호:90), CDR2(서열번호:91) 및 CDR3(서열번호:92)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0031] 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:187과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:86와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:187과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:187의 CDR1(서열번호:87 또는 서열번호:188), CDR2(서열번호:88) 및 CDR3(서열번호:189 또는 서열번호:190)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:86와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:86의 CDR1(서열번호:90), CDR2(서열번호:91) 및 CDR3(서열번호:92)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0032] 몇몇 실시예에서, 제1 항원-결합부위는 서열번호:93과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:94와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:93과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일할 수 있고/있거나, 서열번호:93의 CDR1(서열번호:95 또는 서열번호:165), CDR2(서열번호:96) 및 CDR3(서열번호:97 또는 서열번호:166)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:94와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일할 수 있고/있거나, 서열번호:94의 CDR1(서열번호:98), CDR2(서열번호:99) 및 CDR3(서열번호:100)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0033] 특정 실시예에서, 제2 항원-결합부위는 FAP과 결합할 수 있고 임의로 서열번호:114과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:118와 관련된 경쇄 가변 도메인을 통합할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:114과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:114의 CDR1(서열번호:115 또는 서열번호:147), CDR2(서열번호:116 또는 서열번호:148) 및 CDR3(서열번호:117)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄

가변 도메인은 서열번호:118와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:118의 CDR1(서열번호:119 또는 서열번호:149), CDR2(서열번호:120) 및 CDR3(서열번호:121)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0034] 대안적으로, FAP에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열번호:131과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:135와 관련된 경쇄 가변 도메인을 임의로 통합할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:131과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:131의 CDR1(서열번호:132), CDR2(서열번호:133) 및 CDR3(서열번호:134)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:135와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:135의 CDR1(서열번호:136), CDR2(서열번호:137) 및 CDR3(서열번호:138)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0035] 대안적으로, FAP에 결합하는 제2 항원-결합부위는 서열번호:139과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:143와 관련된 경쇄 가변 도메인을 임의로 통합할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:139과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:139의 CDR1(서열번호:140), CDR2(서열번호:141) 및 CDR3(서열번호:142)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:143와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:143의 CDR1(서열번호:144), CDR2(서열번호:145) 및 CDR3(서열번호:146)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0036] 대안적으로, FAP에 결합하는 제2 항원-결합부위는 서열번호:122과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:126와 관련된 경쇄가변 도메인을 임의로 통합할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열번호:122과 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:122의 CDR1(서열번호:123), CDR2(서열번호:124) 및 CDR3(서열번호:125)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열번호:126와 적어도 90% 이상(즉, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)동일할 수 있고/있거나, 서열번호:126의 CDR1(서열번호:127), CDR2(서열번호:128) 및 CDR3(서열번호:129)서열과 동일한 아미노산 서열을 통합한다.

[0037] 몇몇 실시예에서, 제2 항원 결합 부위는 제1 항원 결합 부위에 존재하는 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 통합한다.

[0038] 몇몇 실시예에서, 본 단백질은 CD16을 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인의 일부를 통합하는데, 여기서 항체 Fc 도메인은 힌지 및 CH2 도메인, 및/또는 인간 IgG 항체의 아미노산 서열 234-332와 적어도 90% 이상 동일한 아미노산을 포함한다.

[0039] 특정 실시예에서, 단백질은 종양-관련된 항원에 결합하는 제4 항원-결합 부위를 통합하는데, 이것은 암과 관련된 임의의 항원을 포함한다. 예를 들어, 제4 항원 결합 부위는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2), CD20, CD33, B-세포 성숙 항원(BCMA), 전립선-특이성 막 항원(PSMA), 델타-유사 표준 노치 리간드 3(DLL3), 강글리오사이드 GD2(GD2), CD123, 아놀타민-1(Ano1), 메조텔린, 탄산 탈수효소 IX(CAIX), 종양-관련 칼슘 신호 변환기 2(TROP2), 암배아 항원(CEA), 클라우딘-18.2, 수용체 티로신 키나제-유사 희귀(orphan) 수용체 1(ROR1), 영양막 당단백질(5T4), 당단백질 비-전이성 흑색종 단백질 B(GPNMB), 염산 수용체-알파(FR-알파), 임신-관련 플라즈마 단백질 A(PAPP-A), CD37, 상피세포 접착 분자(EpCAM), CD2, CD19, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, CD79b, fms-유사 티로신 키나제3(FLT3), 글리피칸 3(GPC3), B7 동족체 6(B7H6), C-C 케모카인 수용체 타입 4(CCR4), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4(CXCR4), 수용체 티로신 키나제유사 희귀 수용체 2(ROR2), CD133, HLA 부류 I 조직호환성 항원, 알파 사슬 E(HLA-E), 표피 성장 인자 수용체(EGFR/ERBB1), 인슐린-유사 성장 인자 1-수용체(IGF1R), 인간 표피 성장 인자 수용체 3(HER3)/ERBB3, 인간 표피 성장 인자 수용체 4(HER4)/ERBB4, 뮤신 1(MUC1), 티로신 단백질 키나제MET(cMET), 신호 림프구성 활성 분자 F7(SLAF7), 전립선 줄기 세포 항원(PSCA), MHC 부류 I 폴리펩티드-관련 서열 A(MICA), MHC 부류 I 폴리펩티드-관련 서열 B(MICB), TNF-관련 세포사멸 유도 리간드 수용체 1(TRAILR1), TNF-관련 세포사멸 유도 리간드 수용체 2(TRAILR2), 흑색종 관련 항원 3(MAGE-A3), B-림프구 항원 B7.1(B7.1), B-림프구 항원 B7.2(B7.2), 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA4), 프로그램된 세포 사멸 단백질 1(PD1), 프로그램된 세포 사멸 1 리간드 1(PD-L1) 또는 암세포 상에 발현된 CD25 항원에 결합할 수 있다.

[0040] 상술한 단백질 중 임의의 하나를 함유하는 제형; 본 단백질을 발현하는 하나 이상의 핵산을 함유하는 세포, 및 본 단백질을 사용하여 종양 세포 사멸을 증진하는 방법이 또한 제공된다.

[0041] 본 발명의 다른 양태는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 상술한 다-특이성 결합 단백질의 치료적 유효량을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. FAP-표적 다-특이성 결합 단백질을 사용하여 치료되는 암은 FAP이 발현되는 임의의 암, 예를 들어, 침윤성 유관 암종, 췌관 선암, 위암, 자궁암, 자궁경부암, 대장암, 유방암, 난소암, 방광암, 폐암, 두경부암, 중피종, 위선암, 췌장암, 간암, 자궁내막암, 신경내분비암, 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 평활근 육종, 골육종, 연골육종, 지방육종, 활액 육종, 신경초종, 흑색종 및 신경교종을 포함한다.

[0042] 특정 실시예에서, 본 발명은 환자에서 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 상술한 다-특이성 결합 단백질의 치료적 유효량을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시예에서, 자가면역 질환은 류마티스 관절염, 그레이브스병(Grave's disease), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 원발성 담즙성 간경변, 원발성 경화성 담관염 및 염증성 과괴성 관절염으로 부터 선택된다.

[0043] 특정 실시예에서, 본 발명은 상술한 다-특이성 결합 단백질을 치료적 유효량을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시예에서, 섬유증은 특발성 폐 섬유증, 신장 섬유증, 간 섬유증, 및 심장 섬유증으로부터 선택된다.

### 도면의 간단한 설명

[0044] 제1도는 이중이량체의, 다-특이성 결합 단백질을 나타낸다. 각각의 암(arm)은 NKG2D-결합 도메인 또는 FAP을 위한 결합 도메인을 나타낸다. 다-특이성 결합 단백질은 추가로 CD16이 결합하는 Fc 도메인 또는 이의 일부를 포함한다. 몇몇 실시예에서 NKG2D-결합 및 FAP-결합 도메인은 통상의 경쇄를 공유할 수 있다.

제2도는 이중이량체의, 다-특이성 결합 단백질을 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 또는 FAP에 결합하는 도메인의 하나는 scFv 포맷(오른쪽 암)을 취할 수 있다.

제3도는 ELISA 분석에서 인간 재조합 NKG2D에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)의 결합 친화도를 보여주는 선 그래프이다.

제4도는 ELISA 분석에서 사이노몰구스 재조합 NKG2D에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)의 결합 친화도를 보여주는 선 그래프이다.

제5도는 ELISA 분석에서 마우스 재조합 NKG2D에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)의 결합 친화도를 보여주는 선 그래프이다.

제6도는 평균 형광 강도(MFI) 폴드 오버 백그라운드(fold over-background, FOB)로서 유세포 분석으로 측정된 인간 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)의 결합을 보여주는 막대 그래프이다.

제7도는 평균 형광 강도(MFI) 폴드 오버 백그라운드(FOB)로서 유세포 분석으로 측정된 마우스 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)의 결합을 보여주는 막대 그래프이다.

제8도는 NKG2D의 천연 리간드 ULBP-6와 함께 경쟁 결합 분석에서 재조합 인간 NKG2D-Fc에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)의 결합 친화도를 보여주는 선 그래프이다.

제9도는 NKG2D의 천연 리간드, MICA와 함께 경쟁 결합 분석에서 재조합인간 NKG2D-Fc에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)의 결합 친화도를 보여주는 선 그래프이다.

제10도는 NKG2D의 천연 리간드, Rae-1 델타와 함께 경쟁 결합 분석에서 재조합 마우스 NKG2D-Fc에 대한 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)의 결합 친화도를 보여주는 선 그래프이다.

제11도는 유세포 분석으로 측정되고 TNF- $\alpha$  양성 세포의 백분율로 정량화된 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)에 의한 인간 NKG2D-CD3 제타 융합 단백질을 발현하는 세포의 활성화를 보여주는 막대 그래프이다.

제12도는 유세포 분석으로 측정되고 TNF- $\alpha$  양성 세포의 백분율로 정량화된 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)에 의한 마우스 NKG2D-CD3 제타 융합 단백질을 발현하는 세포의 활성화를 보여주는 막대 그래프이다.

제13도는 유세포 분석으로 측정되고 IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>/CD107a<sup>+</sup> 세포의 백분율로 정량화된 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)에 의한 인간 NK 세포의 활성화를 보여주는 막대 그래프이다.

제14도는 유세포 분석으로 측정되고 IFN- $\gamma^+$ /CD107a $^+$  세포의 백분율로서 정량화된 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)에 의한 인간 NK 세포의 활성화를 보여주는 막대 그래프이다.

제15도는 유세포 분석으로 측정되고 IFN- $\gamma^+$ /CD107a $^+$  세포의 백분율로서 정량화된 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)에 의한 마우스 NK 세포의 활성화를 보여주는 막대 그래프이다.

제16도는 유세포 분석으로 측정되고 IFN- $\gamma^+$ /CD107a $^+$  세포의 백분율로 정량화된 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)에 의한 마우스 NK 세포의 활성화를 보여주는 막대 그래프이다.

제17도는 퍼킨 엘머 DELFIA<sup>®</sup> 세포독성 키트 분석(Cytotoxicity kit assay)를 사용하여 측정된 THP-1 종양 세포 상의 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)의 세포독성 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

제18도는 시차 주사 형광측정법으로 측정된 NKG2D-결합 도메인(클론으로서 나열)의 녹는 온도를 보여주는 막대 그래프이다.

제19a-19c도는 유세포 분석으로 측정되고 NK 활성화 마커에 대해 양성 세포의 백분율로서 정량화되는 CD16 및 NKG2D 결합에 의한 NK세포의 상승적 활성화를 보여주는 막대 그래프이다. 제19a도는 플레이트-결합된 항-CD16 단일 클론 항체 단독, 항-NKG2D 항체 단독, 또는 항-NKG2D 항체와 조합된 항-CD16 항체로 4 시간 동안 후-처리 후 CD107a $^+$  세포의 백분율을 보여준다. 제19b도는 플레이트-결합된 항-CD16 단일 클론 항체 단독, 항-NKG2D 항체 단독, 또는 항-NKG2D 항체와 조합된 항-CD16 항체로 4 시간 동안 후-처리 후 IFN- $\gamma^+$  세포의 백분율을 보여준다. 제19c도는 플레이트-결합된 항-CD16 단일 클론 항체 단독, 항-NKG2D 항체 단독, 또는 항-NKG2D 항체와 조합된 항-CD16 항체로 4 시간 동안 후-처리 후 CD107a $^+$ /IFN- $\gamma^+$  세포의 백분율을 보여준다. 그래프는 평균 (n = 2)  $\pm$  SD를 나타낸다. 데이터는 5명의 상이한 건강한 공여자를 사용한 5개의 독립적인 실험을 나타낸다.

제20도는 트리오파 형태 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제21도는 KiH 통상의 경쇄(LC) 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제22도는 이중 가변 도메인 면역글로불린 (DVD-Ig<sup>TM</sup>) 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제23도는 직교 Fab 인터페이스(Ortho-Fab) 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제24도는 2-in-1 Ig 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제25도는 정전 조정(electrostatic- steering, ES) 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제26도는 조절된 Fab-암 교환(controlled Fab-Arm Exchange, cFAE) 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제27도는 스트랜드-교환 조작된 도메인 (strand- exchange engineered domain, SEED) 바디 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제28도는 LuZ-Y 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제29도는 Cov-X-바디 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제30A 및 제30B도는  $\kappa\lambda$ - 바디에서 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다. 제30A도는  $\kappa\lambda$ - 바디의 한 형태의 예시적인 대표도이고; 제30B도는 또다른  $\kappa\lambda$ -바디의 예시적인 대표도이다.

제31도는 단일 암 단일 사슬 (one-arm single chain, OAsc)-Fab 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제32도는 듀엣맵(DuetMab) 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제33도는 CrossmAb 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제34도는 Fit-Ig 형태의 다-특이성 결합 단백질의 대표도이다.

제35a-35c도는 인간 세포주 LL86 (제35A도), COLO 829 (제35B도) 및 U-87 MG (제35C도)에서 FAP 발현을 보여주는 히스토그램이다.

제36a-36c도는 인간 세포주 LL86 (제36A도), COLO 829(제36B도) 및 U-87 MG (제36C도)에서 발현된 FAP에 대한

항-FAP 단일 클론 항체 (FAP-mAb) 및 항-FAP 다-특이성 결합 단백질 (FAP-다-특이성 BP)의 결합 친화성을 보여주는 선 그래프이다.

제37a-37d도는 다-특이성 결합 단백질(FAP- 다-특이성 BP), 단일 클론 항체 (FAP-mAb) 또는 아이소타입 대조군 항체로 자극된, 두 명의 개별 공여자(공여자 RR01612, 제37a-37c도; 및 공여자 55109, 제37d도)로부터의 1차 인간 NK 세포의 FAP-발현 LL86 (제37a도), COL0829 (제37b도), U-87 MG (제37c도) 및 COL0829 (제37d도) 세포에 대한 세포독성 활성을 보여주는 선 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0045] 본 발명은 자연 살해 세포 상에서 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체, 및 암세포 상의 FAP을 결합하는 다-특이성 결합 단백질을 제공한다. 특정 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 종양 관련 항원에 결합하는 추가적인 항원 결합 부위를 추가로 포함한다. 본 발명은 또한 이러한 다-특이성 결합 단백질을 포함하는 약제 조성물, 및 암 치료와 같은 목적을 위해 이러한 다-특이성 결합 단백질 및 약제 조성물을 사용하는 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 다양한 측면은 하기 부분에서 제시된다. 그러나, 하나의 특정 부분에서 설명된 본 발명의 측면은 임의의 특정 부분으로 제한되지 않는다.
- [0046] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 구문이 하기에 정의된다.
- [0047] 본 명세서에서 사용되는 용어 "하나"는 "하나 이상"을 의미하고 문맥이 부적절하지 않는 한 복수를 포함한다.
- [0048] 여기서 사용되는 용어 "항원 결합 부위"는 항원 결합에 참여하는 면역글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 인간 항체에서 항원 결합 부위는 중쇄 ("H") 및 경쇄 ("L")의 N-말단 가변 ("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내에서 매우 발산되는 3개의 스트레치는 "뼈대 영역(framework regions)" 또는 "FR"로 알려진 보다 보존된 측면 스트레치 사이에 삽입되는 "초가변 영역"이라고 지칭된다. 따라서 용어 "FR"은 면역글로불린에서 초가변 영역 사이 및 그에 인접하여 자연적으로 발견되는 아미노산 서열을 의미한다. 인간 항체 분자에서 경쇄의 3개의 초가변 영역과 중쇄의 3개의 초가변 영역이 3차원 공간에서 서로에 대해 배치되어 항원 결합 표면을 형성한다. 항원 결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 상보적이며, 중쇄 및 경쇄 각각의 3개의 초가변 영역을 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"이라고 한다. 낙타 및 연골 어류와 같은 특정 동물에서, 항원-결합 부위는 "단일 도메인 항체"를 제공하는 단일 항체 사슬에 의해 형성된다. 항원-결합 부위는 온전한 항체, 항원-결합 표면을 보유하는 항체의 항원-결합 단편, 또는 scFv와 같은 재조합 폴리펩티드에 존재할 수 있으며, 펩티드 링커를 사용하여 단일 폴리펩티드에서 중쇄 가변 도메인을 경쇄 가변 도메인과 연결한다.
- [0049] 본원에서 사용되는 용어 "종양 관련 항원"은 암과 관련된 단백질, 당 단백질, 강글리오사이드, 탄수화물 또는 지질을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 항원을 의미한다. 이러한 항원은 악성 세포 상에 또는 종양 관련 혈관, 세포의 기질, 중간엽 기질 또는 면역 침윤과 같은 종양 미세 환경에서 발견될 수 있다.
- [0050] 본원에서 사용되는 용어 "대상" 및 "환자"는 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유 동물 (예를 들어, 무린, 유인원, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 보다 바람직하게는 인간을 포함한다.
- [0051] 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 유익하거나 바람직한 결과를 달성하기에 충분한 화합물 (예를 들어, 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다. 유효량은 1회 또는 그 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있으며 특정 제형 또는 투여 경로로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "치료하는"은 상태, 질환, 장애 등의 개선 또는 이의 증상 개선을 초래하는 임의의 효과, 예를 들어 경감, 감소, 조절, 개선 또는 제거를 포함한다.
- [0052] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적 조성물"은 조성물을 생체내 또는 생체외에서 진단 또는 치료 용도에 특히 적합하게 만드는, 불활성 또는 활성의 담체와 활성제와의 조합을 지칭한다.
- [0053] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 인산염 완충 식염수 용액, 물, 에멀전(예: 오일/물 또는 물/오일 에멀전)과 같은 표준 약제학적 담체 중 임의의 것 및 다양한 유형의 습윤제를 지칭한다. 조성물은 또한 안정화제 및 방부제를 포함할 수 있다. 담체, 안정화제 및 보조제의 예는 문헌에 기술되어 있다(참조: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1975)).
- [0054] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 대상에게 투여 시에 본 발명의 화합물 또는 이의 활성 대사산물 또는 잔유물을 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 (예: 산 또는 염

기)을 지칭한다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기산 및 염기로부터 유도될 수 있다. 예시적인 산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 옥살산과 같은 다른 산은 그 자체로는 약제학적으로 허용되지는 않지만 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산부가 염을 얻는 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.

[0055] 예시적인 염기는 알칼리 금속 (예; 나트륨) 수산화물, 알칼리 토금속 (예; 마그네슘) 수산화물, 암모니아 및 화학식  $NW_4^+$  (여기서, W는  $C_{1-4}$  알킬 등이다)의 화합물을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0056] 예시적인 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조 에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로 요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운테카노에이트 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 염의 다른 예는  $Na^+$ ,  $NH_4^+$ , 및  $NW_4^+$  (여기서, W는  $C_{1-4}$  알킬기이다) 등과 같은 적합한 양이온과 배합된 본 발명의 화합물의 음이온을 포함한다.

[0057] 치료적 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 염은 약제학적으로 허용되는 것으로 고려된다. 그러나, 약제학적으로 허용되지 않는 산 및 염기의 염은 또한, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾을 수 있다.

[0058] 전반적인 기재에서, 조성물이 특정 성분을 갖거나 포함하거나 이루어지는 것으로 기술된 경우, 또는 공정 및 방법이 특정 단계를 갖거나 포함하거나 이루어지는 것으로 기술되는 경우, 추가적으로, 본 발명의 조성물은 언급된 구성 요소로 필수적으로 구성되거나 구성되며, 본 발명에 따른 공정 및 방법은 언급된 공정 단계로 필수적으로 구성되거나 구성되는 것으로 고려된다.

[0059] 일반적으로 백분율로 명시된 조성물은 달리 명시하지 않는 한 중량 기준이다. 또한 변수에 대한 정의가 수반되지 않으면, 변수의 이전 정의에 의해 조절된다.

## [0060] I. 단백질

[0061] 본 발명은 자연 살해 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체 및 암 세포상의 FAP에 결합하는 다-특이성 결합 단백질을 제공한다. 다-특이성 결합 단백질은 본원에 기재된 약제학적 조성물 및 치료 방법에서 유용하다. 다-특이성 결합 단백질이 자연 살해 세포상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하면 FAP 항원을 발현하는 종양 세포의 파괴에 대한 자연 살해 세포의 활성이 향상된다. 다-특이성 결합 단백질이 FAP-발현 세포에 결합하면 암 세포가 자연 살해 세포에 근접하게 되며, 이는 자연 살해 세포에 의한 암세포의 직접 및 간접적 파괴를 촉진한다. 몇몇 예시적인 다-특이성 결합 단백질에 대한 추가 설명이 하기에 제공된다.

[0062] 다른 특정 실시예에서, 본 발명은 자연 살해 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체 및 섬유아세포 상의 FAP에 결합하는 다-특이성 결합 단백질을 제공한다. 예를 들어, 섬유아세포는 자가면역 질환 또는 섬유증이 있는 환자에서 활성화된 기질 섬유아세포일 수 있다. 다-특이성 결합 단백질이 자연 살해 세포상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하면 FAP 항원을 발현하는 섬유아세포의 파괴에 대한 자연 살해 세포의 활성이 향상된다. 다-특이성 결합 단백질이 FAP-발현 세포에 결합하면 섬유아세포가 자연 살해 세포에 근접하게 되며, 이는 자연 살해 세포에 의한 섬유아세포의 직접 및 간접적 파괴를 촉진한다.

[0063] 다-특이성 결합 단백질의 제1 성분은 NKG2D 수용체-발현 세포에 결합하며, 이는 NK 세포,  $\gamma \delta$ T 세포 및  $CD8^+ \alpha \beta$ T 세포를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. NKG2D 결합시, 다-특이성 결합 단백질은 ULBP6 및 MICA와 같은 천연 리간드가 NKG2D에 결합하고 NKG2D 수용체를 활성화하는 것을 차단할 수 있다.

[0064] 특정 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질의 제2 성분은 FAP-발현 세포에 결합한다. FAP-발현 세포는, 예를 들어 침윤성 유관 암종, 췌장관 선암종, 위암, 자궁암, 자궁경부암, 대장암, 유방암, 난소암, 방광암, 폐암, 중피종, 위선암, 췌장암, 자궁내막암, 신경내분비암, 섬유 육종, 악성 섬유성 조직구종, 평활근 육종, 골육종, 연골 육

중, 지방 육종, 활액 육종, 신경초종, 흑색종 및 신경 교종에서 발견 될 수 있지만 이에 제한되지는 않는다.

[0065] 몇몇 실시예에서, 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질은 종양 관련 항원에 결합하는 추가 항원-결합 부위를 추가로 포함하며, 이는 단백질, 당단백질, 강글리오사이드, 탄수화물 또는 지질같은 암과 관련된 임의의 항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 항원은 악성 세포 또는 종양 관련 혈관, 세포외 기질, 중간엽 기질 또는 면역 침윤과 같은 종양 미세 환경에서 발견될 수 있다. 추가의 항원-결합부위는 암세포 상에 발현된 HER2, CD20, CD33, BCMA, PSMA, DLL3, GD2, CD123, Anol, 메소텔린, CAIX, TROP2, CEA, 클라우딘-18.2, ROR1, 5T4, GPNMB, FR-알파, PAPP-A, CD37, EpCAM, CD2, CD19, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, CD79b, FLT3, GPC3, B7H6, CCR4, CXCR4, ROR2, CD133, HLA-E, EGFR/ERBB1, IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, PD1, PD-L1, 또는 CD25 항원과 결합할 수 있다. 따라서, 일부 실시예에서, 암 세포 상에서 발현되는 종양-관련 항원에 대한 다-특이성 결합 단백질의 결합은 세포를 자연 살해 세포에 근접하게 하여, 자연 살해 세포에 의한 골수-유래 억제세포 (MDSC) 및/또는 종양-관련 대식세포 (TAM)의 파괴 뿐만 아니라 자연 살해 세포에 의한 암 세포의 직접 및 간접적 파괴를 촉진한다.

[0066] 다-특이성 결합 단백질의 제3 성분은 자연 살해 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 비만세포 및 난포 수지상 세포를 포함하는 백혈구 표면 상의 Fc 수용체인 CD16을 발현하는 세포에 결합한다.

[0067] 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질은 다양한 포맷을 취할 수 있다. 예를 들어, 하나의 포맷은 제1 면역글로불린 중쇄, 제1 면역글로불린 경쇄, 제2 면역글로불린 중쇄 및 제2 면역글로불린 경쇄를 포함하는 이중이량체, 다-특이성 항체이다(제1도). 제1 면역글로불린 중쇄는 제1 Fc(힌지-CH2-CH3)도메인, 제1 중쇄 가변 도메인 및 임의로 제1 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 제1 면역글로불린 경쇄는 제1 경쇄 가변 도메인 및 제1 경쇄 불변 도메인을 포함한다. 제1 면역글로불린 경쇄는 제1 면역글로불린 중쇄와 함께 NKG2D에 결합하는 항원-결합 부위를 형성한다. 제2 면역글로불린 중쇄는 제2 Fc(힌지-CH2-CH3)도메인, 제2 중쇄 가변 도메인 및 임의로 제2 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 특정 실시예에서, 제2 면역글로불린 경쇄는 제2 경쇄 가변 도메인 및 제2 경쇄 불변 도메인을 포함한다. 제2 면역글로불린 경쇄는 제2 면역글로불린 중쇄와 함께 FAP에 결합하는 항원-결합 부위를 형성한다. 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인은 함께 CD16에 결합할 수 있다(제1도). 일부 실시예에서, 제1 면역글로불린 경쇄는 제2 면역글로불린 경쇄와 동일하다.

[0068] 또 다른 예시적인 포맷은 제1 면역글로불린 중쇄, 제2 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄를 포함하는 이중이량체, 다-특이성 항체를 포함한다(제2도). 제1 면역글로불린 중쇄는 쌍을 이루고 NKG2D를 결합하거나 FAP를 결합하는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로 구성된 단일-사슬 가변 단편 (scFv)에 링커 또는 항체 힌지를 통해 융합된 제1 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인을 포함한다. 제2 면역글로불린 중쇄는 제2 Fc(힌지-CH2-CH3)도메인, 제2 중쇄 가변 도메인 및 임의로 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 면역글로불린 경쇄는 경쇄 가변 도메인 및 경쇄 불변 도메인을 포함한다. 제2 면역 글로불린 중쇄는 면역글로불린 경쇄와 쌍을 이루어 NKG2D에 결합하거나 FAP에 결합한다. 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 함께 CD16에 결합할 수 있다(제2도).

[0069] 하나 이상의 추가 결합 모티프는 선택적으로 링커 서열을 통해 불변 영역 CH3 도메인의 C-말단에 융합될 수 있다. 특정 실시예에서, 항원-결합 부위는 단일- 사슬 또는 디설파이드-안정화된 가변 영역 (scFv)일 수 있거나 4가 또는 3가 분자를 형성할 수 있다.

[0070] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 IgG-유사 형태를 유지하는 삼작용성, 이-특이성 항체(예를 들어, 제20도에 도시된 다-특이성 결합 단백질)트리오맵(Triomab) 형태이다. 이 키메라 이-특이성 항체는 각각 하나의 경쇄와 하나의 중쇄를 가지며 두 개의 모 항체에서 유래하는 두 개의 반쪽 항체로 구성된다. 트리오맵 형태는 1/2의 쥐 항체와 1/2의 마우스 항체를 포함하는 이중이량체일 수 있다.

[0071] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 KiH (knobs-into-holes) 기술을 통합하는 KiH 통상의 경쇄 (LC) 형태이다(예를 들어, 제21도 도시된 다-특이성 결합 단백질). KiH 통상의 LC 형태는 첫 번째 표적에 결합하는 Fab, 두 번째 표적에 결합하는 Fab, 및 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc 도메인을 포함하는 이중이량체이다. 2개의 Fab는 각각 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 각 Fab의 중쇄는 서로 다르며, 각각의 중쇄와 쌍을 이루는 경쇄는 두 Fab 모두에 공통적이다.

[0072] KiH 기술은 이중이량체화를 촉진하기 위해 각 중쇄에 "노브(knob)" 또는 "홀(hole)"을 생성하기 위해 CH3 도메인을 조작하는(engineering)것을 포함한다. 하나의 CH3 도메인 (CH3A)에서 "노브"의 도입은 작은 잔기를 부피가 큰 잔기로 치환하는 것을 포함한다 (예 : EU 넘버링에서 T366W<sub>CH3A</sub>). "노브"를 수용하기 위해, 다른 CH3 도메인 (CH3B)상에 가장 가까운 이웃 잔기를 더 작은 잔기를 갖는 노브로 치환함으로써 보완적인 "홀"표면이 도입된다

(예: T366S/L368A/Y407V<sub>CH3B</sub>). "홀" 돌연변이는 구조-유도 파지 라이브러리 스크리닝(structure-guided phage library screening)에 의해 최적화되었다(Atwell S., *et al.* (1997) *J. Mol. Biol.* 270(1):26-35.). 이중이량체화는 인터-CH3 도메인 코어 인터페이스에서 입체 상보성에 의해 구동되는 소수성 상호작용에 의해 열역학적으로 선호되는 반면, 노브-노브 및 홀-홀 인터페이스는 입체 장애 및 각각 유리한 상호 작용의 중단으로 인해 동종이량체화를 선호하지 않는다는 것이 KiH Fc 변이체의 X-선 결정 구조로 입증되었다(Elliott JM, *et al.* (2014) *J. Mol. Biol.* 426 (9) : 1947-57.; Mimoto F., *et al.* (2014) *Mol. Immunol.* 58 (1) : 132-8.).

- [0073] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 이중 가변 도메인 면역글로불린(DVD-Ig<sup>TM</sup>) 형태이며, 이는 2개의 단일 클론 항체의 표적-결합 도메인 및 자연적으로 발생하는 유연한 링커를 포함하는 4가 IgG-유사 구조이다(예:제22도). DVD-Ig<sup>TM</sup> 형태는 항원 1을 표적화하는 Fab 가변 도메인의 N-말단에 융합된 항원 2를 표적화하는 가변 도메인을 포함하는 동종이량체이다. 제22도에 도시된 대표적인 다-특이성 결합 단백질은 변형되지 않은 Fc를 포함한다.
- [0074] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 직교 Fab 인터페이스(Ortho-Fab)형태이다(예:제23 도에 나타낸 다-특이성 결합 단백질). Ortho-Fab IgG 접근법(Lewis SM, *et al.* (2014), *Nat. Biotechnol.*; 32(2): 191-8.)에서 구조-기반 영역 디자인은 LC 및 HC<sub>VH-CH1</sub> 인터페이스에서 다른 Fab를 변경하지 않으면서 단지 하나의 Fab에서 보완적 돌연변이를 도입한다.
- [0075] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 하나 안에 둘(2-in-1) Ig 형태이다(예:제24도에 도시된 다-특이성 결합 단백질).
- [0076] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 정전기 조정(ES) 형태로, 이는 표적 1 및 표적 2 에 결합하는 2개의 상이한 Fab, 및 Fc 도메인을 포함하는 이중이량체이다(예:제25도에 도시된 다-특이성 결합 단백질). 이중이량체화는 Fc 도메인에서 정전기 조정 돌연변이에 의해 보장된다.
- [0077] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 제어된 Fab-암 교환(cFAE) 형태이다(예:제26에 도시된 다-특이성 결합 단백질). cFAE 형태는 표적 1 및 2 에 결합하는 2개의 상이한 Fab를 포함하는 이-특이성 이중이량체이며, 여기서 LC-HC 쌍 (반-분자)은 다른 분자의 LC-HC 쌍으로 교환된다. 이중이량체화는 Fc에서 돌연변이에 의해 보장된다.
- [0078] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 스트랜드- 교환 조작된 도메인 (SEED) 바디 형태이다(예:제27 도에 도시된 다-특이성 결합 단백질). SEED 플랫폼은 자연 항체의 치료적 응용을 확장하기 위해 비대칭이고 이-특이성 항체-유사 분자를 생성하도록 설계되었다. 이 단백질 조작 플랫폼은 보존된 CH3 도메인 내에서 면역글로불린 클래스의 구조적으로 관련된 서열을 교환하는 것을 기반으로 한다(예: IgA 및 IgG CH3 도메인 서열의 교대 세그먼트). SEED 디자인은 SEED CH3 도메인의 동종이량체화를 선호하지 않으면서 이중이량체의 효율적인 생성을 허용한다(Muda M., *et al.* (2011) *Protein Eng. Des. Sel.*; 24 (5) : 447-54.). 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 LuZ-Y 형태이다(예:제28도에 도시된 다-특이성 결합 단백질). LuZ-Y 형태는 Fc 도메인에 융합된 표적 1 및 2 에 결합하는 2개의 상이한 scFab을 포함하는 이중이량체이다. 이중이량체화는 Fc 도메인의 C-말단에 융합된 류신 지퍼 모티프의 도입을 통해 보장된다(Wranik, B.J. *et al.* (2012) *J. Biol. Chem.* ; 287 : 43331-9).
- [0079] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 Cov-X-바디 형태이다(예:제29 도에 도시된 다-특이성 결합 단백질). 이-특이성 CovX-바디는 각 Fab 암에 공유적으로 연결된 약물작용발생단 펩티드 이중이량체를 갖는 스캐폴드(scaffold) 항체를 포함하며, 여기서 펩티드 이중이량체의 한 분자는 첫 번째 표적에 결합하고 펩티드 이중이량체의 다른 분자는 두 번째 표적에 결합하고, 여기서 두 분자는 아세티딘 링커에 의해 연결된다. 약물작용발생단이 기능적 활동을 담당하는 반면, 항체 스캐폴드는 긴 반감기와 Ig-유사 분포를 제공한다. 약물작용발생단은 화학적으로 최적화되거나 다른 약물작용발생단으로 치환되어 최적화되거나 고유한 이-특이성 항체를 생성할 수 있다(Doppalapudi V.R. *et al.* (2010) *PNAS*; 107 (52) : 22611-22616.).
- [0080] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은  $\kappa\lambda$ -바디 형태이고, 이는 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc 도메인에 융합된 2개의 상이한 Fab를 포함하는 이중이량체이다(예:제30도에 도시된 다-특이성 결합 단백질). 표적 1을 결합하는 제1 Fab는 카파 LC를 포함하고, 표적 2를 결합하는 제2 Fab는 람다 LC를 포함한다. 제30a도는  $\kappa\lambda$ -바디의 한 형태의 예시적인 대표도이고; 제30b도는 다른  $\kappa\lambda$ -바디의 예시적인 대표도이다.
- [0081] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 단일-암 단일 사슬 (OAsc)-Fab 형태이다(예:제31도에 도시된 다-특

이성 결합 단백질). OAsc-Fab 형태는 표적 1에 결합하는 Fab 및 Fc 도메인에 융합된 표적 2에 결합하는 scFab를 포함하는 이중이량체이다. 이중이량체화는 Fc 도메인의 돌연변이에 의해 보장된다.

[0082] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 듀엣맵(DuetMab) 형태이다(예: 제32도에 도시된 다-특이성 결합 단백질). 듀엣맵 형태는 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab, 및 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc 도메인을 포함하는 이중이량체이다. 두 개의 상이한 Fab는 정확한 LC 및 HC 페어링을 보장하는 상이한 S-S 브리지를 포함한다.

[0083] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 CrossmAb 형태이다(예: 제33도에 도시된 다-특이성 결합 단백질). CrossmAb 형태는 표적 1 및 2에 결합하는 두 개의 상이한 Fab, 및 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc 도메인을 포함하는 이중이량체이다. CL 및 CH1 도메인과 VH 및 VL 도메인은 전환되는데, 예를 들어 CH1은 VL과 인라인으로 융합되고(fused in-line) CL은 VH와 인라인으로 융합된다.

[0084] 일부 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 Fit-Ig 형태이다(예: 제34도에 도시된 다-특이성 결합 단백질). Fit-Ig 형태는 표적 1에 결합하는 Fab의 HC의 N- 말단에 융합된 표적 2에 결합하는 Fab를 포함하는 동종이량체이다. 제34도의 대표적인 다-특이성 결합 단백질은 변형되지 않은 Fc 도메인을 포함한다.

[0085] 표 1은 조합하여 NKG2D에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 나열한다. 달리 명시되지 않는 한, 표 1에 제공된 CDR 서열은 카바트 하에서 결정된다. NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 대한 결합 친화도가 변화할 수 있지만, 그림에도 불구하고, 모두 인간 NKG2D 및 NK 세포를 활성화한다.

| 표 1       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                         |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 클론        | 중쇄 가변 영역 아미노산 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 경쇄 가변 영역 아미노산 서열                                                                                                                        |
| ADI-27705 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGTILVTVSS<br>(서열번호:1)<br><br>CDR1: GSFSGYYWS (비-카뱃)<br>(서열번호:105) 또는 GYYWS<br>(서열번호:151)<br><br>CDR2: EIDHSGSTNYPNPSLKS<br>(서열번호:106)<br><br>CDR3: ARARGPWSFDP (비-카뱃)<br>(서열번호:107) 또는 ARGPWSFDP<br>(서열번호:152) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISLQPDFFAT<br>YYCQQYNSYPITFGGGTKVEI<br>K (서열번호:2) |
| ADI-27724 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGTILVTVSS<br>(서열번호:3)                                                                                                                                                                                          | EIVLTQSPGTLSPGERATLS<br>CRASQSVSSSYLAWYQQKPG<br>QAPRLLIYGASSRATGIPDRFS<br>GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV<br>YYCQQYGSSPITFGGGTKVEI<br>K (서열번호:4) |
| ADI-      | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTI                                                                                                                   |

[0086]

|                        |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27740<br>(A40)         | VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGTLLTVSS<br>(서열번호:5)                             | TCRASQSIGSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDFAT<br>YYCQQYHSFYTFGGGTKVEI<br>K (서열번호:6)                            |
| ADI-<br>27741          | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGTLLTVSS<br>(서열번호:7)  | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTI<br>TCRASQSIGSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDFAT<br>YYCQQSNSYYTFGGGTKVEI<br>K (서열번호:8)   |
| ADI-<br>27743          | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGTLLTVSS<br>(서열번호:9)  | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDFAT<br>YYCQQYNSYPTFGGGTKVEI<br>K (서열번호:10)  |
| ADI-<br>28153          | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWGFDPWGQGTLLTVSS<br>(서열번호:11) | ELQMTQSPSSLSASVGDRVTI<br>TCRTSQSISSYLNWYQQKPGQ<br>PPKLLIYWASTRESGVPRFS<br>GSGSGTDFTLTISSLQPEDSAT<br>YYCQQSYDIPYTFGQGTKLEI<br>K (서열번호:12) |
| ADI-<br>28226<br>(C26) | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGTLLTVSS              | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDFAT<br>YYCQQYGSFPITFGGGTKVEI                |

|           |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | (서열번호:13)                                                                                                                                           | K (서열번호:14)                                                                                                                                |
| ADI-28154 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:15) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVITI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTDFTLTISSLQPDDFAT<br>YYCQQSKEVPWTFGQGTKVE<br>IK (서열번호:16) |
| ADI-29399 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:17) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVITI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT<br>YYCQQYNSFPTFGGGTKVEIK<br>(서열번호:18)   |
| ADI-29401 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:19) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVITI<br>TCRASQSIGSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT<br>YYCQQYDIYPTFGGGTKVEIK<br>(서열번호:20)   |
| ADI-29403 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:21) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVITI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT<br>YYCQQYDSYPTFGGGTKVEI<br>K (서열번호:22)  |
| ADI-29405 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV                                                                    | DIQMTQSPSTLSASVGDRVITI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS                                                                   |

|               |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                           |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:23)                                                                                     | GSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT<br>YYCQQYGSFPTFGGGTKVEIK<br>(서열번호:24)                                                                              |
| ADI-<br>29407 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:25) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVITI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT<br>YYCQQYQSFPFSGGGTKVEIK<br>(서열번호:26)  |
| ADI-<br>29419 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:27) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVITI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT<br>YYCQQYSSFPFSGGGTKVEIK<br>(서열번호:28)  |
| ADI-<br>29421 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:29) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVITI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT<br>YYCQQYESYTFSGGGTKVEI<br>K (서열번호:30) |
| ADI-<br>29424 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:31) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVITI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT<br>YYCQQYDSFITFGGGTKVEIK<br>(서열번호:32)  |
| ADI-          | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA                                                                                                                             | DIQMTQSPSTLSASVGDRVITI                                                                                                                    |

|                        |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                           |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29425                  | VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:33)                            | TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDFFAT<br>YYCQQYQSYPTFGGGTKVEI<br>K (서열번호:34)                           |
| ADI-<br>29426          | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:35) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTI<br>TCRASQSIGSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDFFAT<br>YYCQQYHSFPTFGGGTKVEIK<br>(서열번호:36)   |
| ADI-<br>29429          | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:37) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTI<br>TCRASQSIGSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDFFAT<br>YYCQQYELYSYTFGGGTKVE<br>IK (서열번호:38) |
| ADI-<br>29447<br>(F47) | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호:39) | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISSLQPDFFAT<br>YYCQQYDTFITFGGGTKVEIK<br>(서열번호:40)   |
| ADI-<br>27727          | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCK<br>ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE<br>WMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTI<br>TADESTSTAYMELSSLRSEDVAVY<br>YCARGDSSIRHAYYYYGMDVWG                | DIVMTQSPDSLAVSLGERATI<br>NCKSSQSVLYSSNNKNYLAW<br>YQQKPGQPPKLLIYWASTRES<br>GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL<br>QAEDVAVYYCQYYSTPITF                   |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | <p>QGTITVTVSS (서열번호:41)</p> <p>CDR1: GTFSSY AIS (비-카뵤)<br/>(서열번호:43) 또는 SY AIS<br/>(서열번호:153)</p> <p>CDR2:GIPIFGTANYAQKFQG<br/>(서열번호:44)</p> <p>CDR3: ARGDSSIRHAYYYYGMDV<br/>(비-카뵤) (서열번호:45) 또는<br/>GDSSIRHAYYYYGMDV<br/>(서열번호:154)</p>                                                                                                     | <p>GGGTKVEIK (서열번호:42)</p> <p>CDR1:<br/>KSSQSVLYSSNNKNYLA<br/>(서열번호:46)</p> <p>CDR2: WASTRES<br/>(서열번호:47)</p> <p>CDR3: QQYYSTPIT<br/>(서열번호:48)</p>                                                                                                                |
| ADI-<br>29443<br>(F43) | <p>QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS<br/>GGSISSSSYYWG WIRQPPGKGLEW<br/>IGSIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDT<br/>SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR<br/>GSDRFHPYFDYWGQGLTVTVSS<br/>(서열번호:49)</p> <p>CDR1: GSISSSSYYWG (비-카뵤)<br/>(서열번호: 51) 또는 SSSYYWG<br/>(서열번호:155)</p> <p>CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS<br/>(서열번호: 52)</p> <p>CDR3: ARGSDRFHPYFDY (비-<br/>카뵤) (서열번호: 53)</p> | <p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLS<br/>CRASQSVSRYLAWYQQKPGQ<br/>APRLLIYDASNRATGIPARFS<br/>GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV<br/>YYCQQFDTPPTFGGGTKVE<br/>IK (서열번호:50)</p> <p>CDR1: RASQSVSRYLA<br/>(서열번호:54)</p> <p>CDR2: DASNRAT<br/>(서열번호:55)</p> <p>CDR3: QQFDTPPT<br/>(서열번호:56)</p> |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | 또는 GSDFHPYFDY (서열번호: 156)                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ADI-29404 (F04) | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA<br>VYGGFSGYYWSWIRQPPGKGLE<br>WIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRTISV<br>DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC<br>ARARGPWSFDPWGQGLTVTVSS<br>(서열번호: 57)                                                                                                                                           | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTI<br>TCRASQSISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYKASSLESGVPSRFS<br>GSGSGTEFTLTISLQPDFFAT<br>YYCEQYDSYPTFGGGTKVEI<br>K (서열번호: 58)                                                                                                                               |
| ADI-28200       | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK<br>ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE<br>WMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTI<br>TADESTSTAYMELSSLRSEDVAVY<br>YCARRGRKASGSFYFYYGMDVW<br>GQGTTVTVSS (서열번호: 59)<br><br>CDR1: GTFSSYAIS (서열번호:108)<br><br>CDR2: GIPIFGTANYAQKFQG<br>(서열번호:109)<br><br>CDR3:<br>ARRGRKASGSFYFYYGMDV<br>(서열번호:110) | DIVMTQSPDSLAVSLGERATI<br>NCESSQSLNLSGNQKNYLTW<br>YQQKPGQPPKPLIYWASTRES<br>GVPDRFSGSGSGTDFTLTISL<br>QAEDVAVYYCQNDYSYPYTF<br>GQGTKLEIK (서열번호:60)<br><br>CDR1:<br>ESSQSLNLSGNQKNYLT<br>(서열번호:111)<br><br>CDR2: WASTRES<br>(서열번호:112)<br><br>CDR3: QNDYSYPYT<br>(서열번호:113) |
| ADI-29379 (E79) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br>ASGYTFTSYMHWRQAPGQGLE<br>WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVT<br>MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAV<br>YYCARGAPNYGDTTHDYFYYMDV<br>WGKGTITVTVSS (서열번호: 61)                                                                                                                                | EIVMTQSPATLSVSPGERATL<br>SCRASQSVSSNLAWYQQKPG<br>QAPRLIYGASTRATGIPARFS<br>GSGSGTEFTLTISLQSEDFAV<br>YYCQYDDWPFTFGGGTKV<br>EIK (서열번호: 62)                                                                                                                                |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | <p>CDR1: YTFTSYMH (비-카밧)<br/>(서열번호:63) 또는 SYMH<br/>(서열번호:157)</p> <p>CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG<br/>(서열번호:64)</p> <p>CDR3:<br/>ARGAPNYGDTTHDYYMDV (비-<br/>카밧) (서열번호:65) 또는<br/>GAPNYGDTTHDYYMDV<br/>(서열번호:158)</p>                                                                                                                                                  | <p>CDR1: RASQSVSSNLA<br/>(서열번호:66)</p> <p>CDR2: GASTRAT<br/>(서열번호:67)</p> <p>CDR3: QQYDDWPFT<br/>(서열번호:68)</p>                                                                                                                                                    |
| ADI-<br>29463<br>(F63) | <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br/>ASGYTFTGYMHWRQAPGQGL<br/>EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGR<br/>VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDT<br/>AVYYCARDTGEYYDTDDHGMDV<br/>WGQGTITVTVSS (서열번호:69)</p> <p>CDR1: YTFTGYMH (비-카밧)<br/>(서열번호:71) 또는 GYYMH<br/>(서열번호:159)</p> <p>CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG<br/>(서열번호:72)</p> <p>CDR3: ARDTGEYYDTDDHGMDV<br/>(비-카밧) (서열번호:73) 또는<br/>DTGEYYDTDDHGMDV</p> | <p>EIVLTQSPGTLSPGERATLS<br/>CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ<br/>APRLLIYGASTRATGIPARFSG<br/>SGSGTEFTLTISLQSEDFAVY<br/>YCQQDDYWPPTFGGGTKVEI<br/>K (서열번호:70)</p> <p>CDR1: RASQSVSSNLA<br/>(서열번호:74)</p> <p>CDR2: GASTRAT<br/>(서열번호:75)</p> <p>CDR3: QQDDYWPPT<br/>(서열번호:76)</p> |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | (서열번호:160)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ADI-<br>27744<br>(A44) | <p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA<br/>SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW<br/>VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISR<br/>DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY<br/>CAKDGGYYDSGAGDYWGQGLV<br/>TVSS (서열번호:77)</p> <p>CDR1: FTFSSYAMS (비-카뱃)<br/>(서열번호:79) 또는 SYAMS<br/>(서열번호:161)</p> <p>CDR2: AISGSGGSTYYADSVKG<br/>(서열번호:80)</p> <p>CDR3: AKDGGYYDSGAGDY (비-<br/>카뱃) (서열번호:81) 또는<br/>DGGYYDSGAGDY (서열번호:162)</p> | <p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTI<br/>TCRASQGIDSWLAWYQQKPG<br/>KAPKLLIYAASSLQSGVPSRF<br/>SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA<br/>TYYCQQGVSYPRTFGGGTKV<br/>EIK (서열번호:78)</p> <p>CDR1: RASQGIDSWLA<br/>(서열번호:82)</p> <p>CDR2: AASSLQS<br/>(서열번호:83)</p> <p>CDR3: QQGVSYPRT<br/>(서열번호:84)</p> |
| ADI-<br>27749<br>(A49) | <p>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA<br/>SGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW<br/>VSSISSSSYIYYADSVKGRFTISR<br/>NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC<br/>ARGAPMGAAGWFDPPWGQGLV<br/>TVSS (서열번호:85)</p> <p>CDR1: FTFSSYSMN (비-카뱃)<br/>(서열번호:87) 또는 SYSMN<br/>(서열번호:163)</p>                                                                                                                                | <p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTI<br/>TCRASQGISSWLAWYQQKPG<br/>KAPKLLIYAASSLQSGVPSRF<br/>SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA<br/>TYYCQQGVSPRTPFGGGTKV<br/>EIK (서열번호:86)</p> <p>CDR1: RASQGISSWLA<br/>(서열번호:90)</p> <p>CDR2: AASSLQS (서열번호:91)</p>                                          |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | <p>CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG<br/>(서열번호:88)</p> <p>CDR3: ARGAPMGAAAGWFDP (비-카밧) (서열번호:89) 또는<br/>GAPMGAAAGWFDP<br/>(서열번호:164)</p>                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>CDR3: QQGVSPRT<br/>(서열번호:92)</p>                                                                                                                                                                                                                                 |
| ADI-29378<br>(E78) | <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK<br/>ASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLE<br/>WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVT<br/>MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAV<br/>YYCAREGAGFAYGMDYYMDV<br/>WGKGTITVTVSS (서열번호:93)</p> <p>CDR1: YFTSYMH (비-카밧)<br/>(서열번호:95) 또는 SYMH<br/>(서열번호:165)</p> <p>CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG<br/>(서열번호:96)</p> <p>CDR3:<br/>AREGAGFAYGMDYYMDV (비-카밧) (서열번호:97) 또는<br/>EGAGFAYGMDYYMDV<br/>(서열번호:166)</p> | <p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLS<br/>CRASQSVSSYLAWYQQKPGQ<br/>APRLIYDASNRATGIPARFS<br/>GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV<br/>YYCQSDNWPFTFGGGTKVE<br/>IK (서열번호:94)</p> <p>CDR1: RASQSVSSYLA<br/>(서열번호:98)</p> <p>CDR2: DASNRAT<br/>(서열번호:99)</p> <p>CDR3: QQSDNWPFT<br/>(서열번호:100)</p> |
| A49MI              | <p>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA<br/>SGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW<br/>VSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISR</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTI<br/>TCRASQGISSWLAWYQQKPG<br/>KAPKLLIYAASSLQSGVPSRF</p>                                                                                                                                                                                     |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p>NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC<br/>ARGAPIGAAAGWFDPWGQGLVT<br/>VSS (서열번호:167)</p> <p>CDR1: FTFSSYSMN (비-카밧)<br/>(서열번호:87) 또는 SYSMN<br/>(서열번호:168)</p> <p>CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG<br/>(서열번호:88)</p> <p>CDR3: ARGAPIGAAAGWFDP (비-<br/>카밧) (서열번호:169) 또는<br/>GAPIGAAAGWFDP (서열번호:170)</p>                                   | <p>SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA<br/>TYYCQQGVSPRTFGGGTKV<br/>EIK (서열번호:86)</p> <p>CDR1: RASQGISSWLA<br/>(서열번호:90)</p> <p>CDR2: AASSLQS (서열번호:91)</p> <p>CDR3: QQGVSPRT<br/>(서열번호:92)</p>                                                                              |
| A49MQ | <p>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA<br/>SGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW<br/>VSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISR<br/>NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC<br/>ARGAPQGAAGWFDPWGQGLV<br/>TVSS (서열번호:171)</p> <p>CDR1: FTFSSYSMN (비-카밧)<br/>(서열번호:87) 또는 SYSMN<br/>(서열번호:172)</p> <p>CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG<br/>(서열번호:88)</p> <p>CDR3: ARGAPQGAAGWFDP (비-</p> | <p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTI<br/>TCRASQGISSWLAWYQQKPG<br/>KAPKLLIYAASSLQSGVPSRF<br/>SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA<br/>TYYCQQGVSPRTFGGGTKV<br/>EIK (서열번호:86)</p> <p>CDR1: RASQGISSWLA<br/>(서열번호:90)</p> <p>CDR2: AASSLQS (서열번호:91)</p> <p>CDR3: QQGVSPRT<br/>(서열번호:92)</p> |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | 카밧) (서열번호:173) 또는<br>GAPQGAAAGWFDP (서열번호:174)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| A49ML | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA<br>SGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW<br>VSSISSSSYIYYADSVKGRFTISR<br>NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC<br>ARGAPLGAAAGWFDPWGQGLV<br>TVSS (서열번호:175)<br><br>CDR1: FTFSSYSMN (비-카밧)<br>(서열번호:87) 또는 SYSMN<br>(서열번호:176)<br><br>CDR2: SSSSSSYIYYADSVKG<br>(서열번호:88)<br><br>CDR3: ARGAPLGAAAGWFDP (비-<br>카밧) (서열번호:177) 또는<br>GAPLGAAAGWFDP (서열번호:178) | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTI<br>TCRASQGISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYAASSLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA<br>TYYCQQGVSPRTFGGGTKV<br>EIK (서열번호:86)<br><br>CDR1: RASQGISSWLA<br>(서열번호:90)<br><br>CDR2: (서열번호:91) AASSLQS<br>(서열번호:91)<br><br>CDR3: QQGVSPRT<br>(서열번호:92) |
| A49MF | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA<br>SGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW<br>VSSISSSSYIYYADSVKGRFTISR<br>NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC<br>ARGAPFGAAAGWFDPWGQGLV<br>TVSS (서열번호:179)<br><br>CDR1: FTFSSYSMN (비-카밧)<br>(서열번호:87) 또는 SYSMN                                                                                                                                            | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTI<br>TCRASQGISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYAASSLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA<br>TYYCQQGVSPRTFGGGTKV<br>EIK (서열번호:86)<br><br>CDR1: RASQGISSWLA<br>(서열번호:90)                                                                                |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | (서열번호:180)<br><br>CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG<br>(서열번호:88)<br><br>CDR3: ARGAPFGAAAGWFDP (비-카뱃) (서열번호:181) 또는<br>GAPFGAAAGWFDP (서열번호:182)                                                                                                                                                                                                                | CDR2: AASSLQS (서열번호:91)<br><br>CDR3: QQGVSPRT<br>(서열번호:92)                                                                                                                                                                                      |
| A49MV  | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA<br>SGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW<br>VSSISSSSYIYYADSVKGRFTISR<br>NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC<br>ARGAPVGAAAGWFDPWGQGLV<br>TVSS (서열번호:183)<br><br>CDR1: FTFSSYSMN (비-카뱃)<br>(서열번호:87) 또는 SYSMN<br>(서열번호:184)<br><br>CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG<br>(서열번호:88)<br><br>CDR3: ARGAPVGAAAGWFDP (비-카뱃) (서열번호: 185) 또는<br>GAPVGAAAGWFDP (서열번호:186) | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTI<br>TCRASQGISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYAASSLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA<br>TYYCQQGVSPRTFGGGTKV<br>EIK (서열번호:86)<br><br>CDR1: RASQGISSWLA<br>(서열번호:90)<br><br>CDR2: AASSLQS (서열번호:91)<br><br>CDR3: QQGVSPRT<br>(서열번호:92) |
| A49-일치 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA<br>SGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW<br>VSSISSSSYIYYADSVKGRFTISR<br>NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC                                                                                                                                                                                                                                          | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTI<br>TCRASQGISSWLAWYQQKPG<br>KAPKLLIYAASSLQSGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISLQPEDFA                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARGAPXGAAAGWFDPWGQGTILV<br>TVSS, 여기서 X 는 M, L, I, V, Q,<br>또는 F (서열번호: 187)이다<br>CDR1: FTFSSYSMN (비-카뱃)<br>(서열번호: 87) 또는 SYSMN<br>(서열번호:188)<br>CDR2: SISSSSYIYYADSVKG<br>(서열번호:88)<br>CDR3: ARGAPXGAAAGWFDP (비-<br>카뱃) (서열번호:189) 또는<br>GAPXGAAAGWFDP, 여기서 X<br>는 M, L, I, V, Q, 또는 F<br>(서열번호:190)이다 | TYYCQQGVSPRTFGGGTKV<br>EIK (서열번호:86)<br>CDR1: RASQGISSWLA<br>(서열번호:90)<br>CDR2: AASSLQS (서열번호:91)<br>CDR3: QQGVSPRT<br>(서열번호:92) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0087]

[0088]

대안적으로, 서열번호:101로 표시되는 중쇄 가변 도메인은 서열번호:102로 표시되는 경쇄 가변 도메인과 쌍을 이루어 US 9,273,136에 예시된 바와 같이 NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 형성할 수 있다.

[0089]

서열번호:101

[0090]

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRGLGDGTYFDYWGGQTTTVSS

[0091]

서열번호:102

[0092]

QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSSSNIGNNAVNWYQLPGKAPKLLIYYDDLPSGVSDRFSKSGTSAFLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNPGPVFGGGTKLTVL

[0093]

대안적으로, 서열번호:103로 표시되는 중쇄 가변 도메인은 서열번호:104로 표시되는 경쇄 가변 도메인과 쌍을 이루어 US 7,879,985에 예시된 바와 같이 NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 형성할 수 있다.

[0094]

서열번호:103

[0095]

QVHLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSDDSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGHISYSGSANYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANWDDAFNIWGGQTMVTVSS

[0096]

서열번호:104

[0097]

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWFQGGTKVEIK

[0098]

특정 실시예에서, 본 발명은 자연 살해 세포상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체 및 암 세포상의 항원 FAP에 결합하는 다-특이성 결합 단백질들을 제공한다. 표 2는 조합하여 FAP에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 몇몇 예시적인 서열을 나열한다. 하기 표 2에 열거되고 상응하는 특허 및 공보에 기재된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열의 CDR 서열은 본원에 참고로 포함된다. 달리 표시되지 않는 한, 표 2에 제공된 CDR 서열은 커밋 하에서 결정된다.

| 표 2                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 출처                                                  | 중쇄 가변 도메인 아미노산<br>서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 경쇄 가변 도메인 아미노산<br>서열                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 시브로투주맵<br>US<br>20020052480<br>(US<br>특허 6,455,677) | QVQLVQSGAEVKKPGASV<br>KVSCKTSRYTFTEYTIHWV<br>RQAPGQRLEWIGGINPNNG<br>IPNYNQKFKGRVTITVDTS<br>ASTAYMELSSLRSEDYAVY<br>YCARRRIAYGYDEGHAMD<br>YWGQGTLLVTVSS<br>(서열번호:114)<br><br>CDR1: RYTFTEY (비-카밧)<br>(서열번호:115) 또는 EYTIH<br>(서열번호:147)<br><br>CDR2: NPNNGI ( 비-카밧 )<br>(서열번호:116) 또는<br>GINPNNGIPNYNQKFKG<br>(서열번호:148)<br><br>CDR3:<br>RRIAYGYDEGHAMDY<br>(서열번호:117) | DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN<br>CKSSQSLLYSRNQKNYLAWY<br>QQKPGQPPKLLIFWASTRESG<br>VPDRFSGSGFGTDFTLTISLQ<br>AEDVAVYYCQQYFSYPLTFG<br>QGTKVEIK (서열번호:118)<br><br>CDR1: QSLLYSRNQKNYLA<br>( 비-카밧 ) (서열번호:119)<br>또는 KSSQSLLYSRNQKNYLA<br>(서열번호:149)<br><br>CDR2: WASTRES<br>(서열번호:120)<br><br>CDR3: QQYFSYPLT<br>(서열번호:121) |
| Hu36<br>US2017000771<br>6 (US 특허<br>10,137,202)     | QVQLVQSGAEVKKPGASV<br>KVSCKASGYTFTENIIHWV<br>RQAPGQGLEWMGWFHPG<br>SGSIKYNEKFKDRVTMTA<br>DTSTSTVYMELSSLRSEDY<br>AVYYCARHGGTGRGAMD<br>YWGQGTLLVTVSS<br>(서열번호:122)<br><br>CDR1: ENIIH (서열번호:123)<br><br>CDR2:<br>WFHPGSGSIKYNEKFKD                                                                                                                                     | DIQMIQSPSSLSASVGDRVTIT<br>CRASKSVSTSAYSIMHWYQQ<br>KPGKAPKLLIYLASNLESGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF<br>ATYYCQHSRELPTYTFGQGTKL<br>EIKR (서열번호:126)<br><br>CDR1: RASKSVSTSAYSIMH<br>(서열번호:127)<br><br>CDR2: LASNLES<br>(서열번호:128)                                                                                    |

[0099]

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | (서열번호:124)<br>CDR3: HGGTGRGAMDY<br>(서열번호:125)                                                                                                                                                                                                              | CDR3: QHSRELPYT<br>(서열번호:129)                                                                                                                                                                                                              |
| 4G8<br>WO<br>2012020006   | EVQLLESGGGLVQPGGSLR<br>LSCAASGFTFSYAMSWV<br>RQAPGKGLEWVSAISGSG<br>GSTYYADSVKGRFTISRDN<br>SKNTLYLQMNSLRAEDTA<br>VYYCAKGWLGNFYWGQ<br>GTLVTVSS (서열번호:131)<br>CDR1: SYAMS<br>(서열번호:132)<br>CDR2: AISGSGGSTYYADS<br>(서열번호:133)<br>CDR3: GWLGNFDY<br>(서열번호:134)  | EIVLTQSPGTLSPGERATLS<br>CRASQSVRSYLAWYQQKPG<br>QAPRLLIIGASTRATGIPDRFSG<br>SGSGTDFTLISRLEPEDFAVY<br>YCQQGQVIPPTFGQGTKVEIK<br>(서열번호:135)<br>CDR1: RASQSVRSYLA<br>(서열번호:136)<br>CDR2: GASTRAT<br>(서열번호:137)<br>CDR3: QQGQVIPPT<br>(서열번호:138)  |
| 29B11<br>WO<br>2012020006 | EVQLLESGGGLVQPGGSLR<br>LSCAASGFTFSYAMSWV<br>RQAPGKGLEWVSAIIGSGG<br>ITYYADSVKGRFTISRDN<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCAKGWFGGFNYWGQG<br>TLVTVSS (서열번호:139)<br>CDR1: SYAMS<br>(서열번호:140)<br>CDR2: AIIGSGGITYYADSV<br>(서열번호:141)<br>CDR3: GWFGGFNY<br>(서열번호:142) | EIVLTQSPGTLSPGERATLS<br>CRASQSVTSSYLAWYQQKPG<br>QAPRLINVGSRATGIPDRFS<br>GSGSGTDFTLISRLEPEDFAV<br>YYCQQGIMLPPTFGQGTKVEI<br>K (서열번호:143)<br>CDR1: RASQSVTSSYLA<br>(서열번호:144)<br>CDR2: VGSRRAT<br>(서열번호:145)<br>CDR3: QQGIMLPPT<br>(서열번호:146) |

[0100]

[0101]

대안적으로, FAP에 결합할 수 있는 신규 항원-결합 부위는 서열번호:130에 의해 정의된 아미노산 서열에 대한 결합을 스크리닝함으로써 확인된다.

[0102]

서열번호:130

[0103]

MKTWVKIVFGVATSAVLALLVMCIVLRPSRVHNSSEENTMRALTKDILNGTFSYKTFPPNWSGQEYLHQSDANNIVLYNIETGQSYTILSNRTMKSVMNASN  
YGLSPDRQFVYLESYSLWRYSYATATYYIYDLSNGEFVRGNELPRPIQYLCWSPVSGSKLAYVYQNNIYLKQRPDPPFQITFNGRENKIFNGIPDWVYEEE  
MLATKYALWWSPNGKFLAYAEFNDDIPVIAYSYGDQYPRITINIPYKAGAKNPVVRIFIIDTTPAYVGPQEVPPVAMIASSDYFWSLTVTDERVCL  
QWLKRQVNVSVLSICDFREDWQTWDCPKTQEHIEESRTGWAGGFVSTPVFSYDAISYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQITSGKWEAINIFRVTQDSL  
FYSSNEFEYPPGRRNIYRISIGSYPPSKKCVTCHLRKERCQYITASFSYAKYALVCYGPPISTLHDGRDQEI KILEENKELENALKNIQLPKEEIKK  
LEVDEITLWYKMLPPQFDRSKYPLLIQVYGGPCSQSVRSVFAVNWISYLASKEGMVIALVDGRGTAFQGDKLLYAVYRKLGVYVEDQITAVRKF IEMGF  
IDEKRIAIWGSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAPVPSSWEYYASVYTERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIA  
KALVNAQVDFQAMWYSDQNHLSGLSTNHLTYTHMTHFLKQCFSLSD

[0104]

Fc 도메인 내에서, CD16 결합은 힌지 영역과 CH2 도메인에 의해 매개된다. 예를 들어, 인간 IgG1내에서, CD16과의 상호작용은 주로 CH2 도메인에서 아미노산 잔기 Asp 265 - Glu 269, Asn 297 -Thr 299, Ala 327 - Ile 332, Leu 234 -Ser 239 및 탄수화물 잔기 N- 아세틸 -D-글루코사민에 초점을 맞추고 있다(예: Sondermann P. *et al.* (2000) *Nature*; 406 (6793):267-273.). 공지된 도메인을 기초로 하여, 돌연변이는, 예를 들어 파지- 디스플레이드 라이브러리 또는 효모 표면- 디스플레이드 cDNA 라이브러리를 사용하여 CD16에 대한 결합 친화도를 향상

또는 감소시키기 위해 선택될 수 있거나, 상호 작용의 공지된 3차원 구조에 기초하여 설계될 수 있다.

[0105] 이중이량체 항체 중쇄의 조립은 동일한 세포에서 2개의 상이한 항체 중쇄 서열을 발현시킴으로써 달성될 수 있으며, 이는 각 항체 중쇄의 동종이량체의 조립뿐만 아니라 이중이량체의 조립을 유도할 수 있다. 이중이량체의 우선적 조립을 촉진하는 것은 US13/494,870, US16/028,850, US11/533,709, US12/875,015, US13/289,934, US14/773,418, US12/811,207, US13/866,756, US14/647,480 및 US14/830,336에 제시된 바와 같이, 각 항체 중쇄 불변 영역의 CH3 도메인에서 상이한 돌연변이를 통합함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 인간 IgG1에 기초하여 CH3 도메인에서 만들어질 수 있으며, 이들 두 사슬이 서로 선택적으로 이중이량체화할 수 있도록 허용하는 첫 번째 폴리펩티드와 두 번째 폴리펩티드 내에 구별되는 아미노산 치환 쌍을 통합할 수 있다. 아래 예시된 아미노산 치환의 위치는 모두 카바테서와 같이 EU 인덱스에 따라 번호가 매겨진다.

[0106] 한 시나리오에서, 더 큰 아미노산 치환(돌기)이 더 작은 아미노산 치환(공동)의 표면에 맞도록 첫 번째 폴리펩티드의 아미노산 치환은 원래의 아미노산을 아르기닌(R), 페닐알라닌(F), 티로신(Y) 또는 트립토판(W)에서 선택된 더 큰 아미노산으로 대체하고 두 번째 폴리펩티드에서 적어도 하나의 아미노산 치환은 원래 아미노산(들)을 알라닌(A), 세린(S), 트레오닌(T) 또는 발린(V)에서 선택되는 더 작은 아미노산(들)으로 대체한다. 예를 들어, 하나의 폴리펩티드는 T366W 치환을 통합할 수 있고 다른 폴리펩티드는 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하는 세 가지 치환을 통합할 수 있다.

[0107] 본 발명의 항체 중쇄 가변 도메인은 CH1 도메인이 있거나 없는 한지, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 IgG 불변 영역과 같은 항체 불변 영역과 적어도 90% 이상 동일한 아미노산 서열에 임의로 커플링될 수 있다. 일부 실시예에서, 불변 영역의 아미노산 서열은 인간 IgG1 불변 영역, IgG2 불변 영역, IgG3 불변 영역 또는 IgG4 불변 영역과 같은 인간 항체 불변 영역과 적어도 90% 이상 동일하다. 일부 다른 실시예에서, 불변 영역의 아미노산 서열은 토끼, 개, 고양이, 마우스 또는 말과 같은 다른 포유 동물의 항체 불변 영역과 적어도 90% 이상 동일하다. 인간 IgG1 불변 영역과 비교하여 불변 영역에, 예를 들어, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 및/또는 K439에 하나 이상의 돌연변이가 통합될 수 있다. 예시적인 치환은, 예를 들어, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E 를 포함한다.

[0108] 특정 실시예에서, 인간 IgG1 불변 영역의 CH1에 통합될 수 있는 돌연변이는 아미노산 V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171, 및/또는 V173에 있을 수 있다. 특정 실시예에서, 인간 IgG1 불변 영역의 C<sub>K</sub>로 통합될 수 있는 돌연변이는 아미노산 E123, F116, S176, V163, S174 및/또는 T164에 있을 수 있다.

[0109] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 3에 제시된 다음의 치환 세트로부터 선택될 수 있다

| 표 3   |             |             |
|-------|-------------|-------------|
|       | 첫 번째 폴리펩티드  | 두 번째 폴리펩티드  |
| 세트 1  | S364E/F405A | Y349K/T394F |
| 세트 2  | S364H/D401K | Y349T/T411E |
| 세트 3  | S364H/T394F | Y349T/F405A |
| 세트 4  | S364E/T394F | Y349K/F405A |
| 세트 5  | S364E/T411E | Y349K/D401K |
| 세트 6  | S364D/T394F | Y349K/F405A |
| 세트 7  | S364H/F405A | Y349T/T394F |
| 세트 8  | S364K/E357Q | L368D/K370S |
| 세트 9  | L368D/K370S | S364K       |
| 세트 10 | L368E/K370S | S364K       |
| 세트 11 | K360E/Q362E | D401K       |
| 세트 12 | L368D/K370S | S364K/E357L |
| 세트 13 | K370S       | S364K/E357Q |
| 세트 14 | F405L       | K409R       |
| 세트 15 | K409R       | F405L       |

[0110]

[0111] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 4에 제시된 다음의 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

| 표 4  |                   |                   |
|------|-------------------|-------------------|
|      | 첫 번째 폴리펩티드        | 두 번째 폴리펩티드        |
| 세트 1 | K409W             | D399V/F405T       |
| 세트 2 | Y349S             | E357W             |
| 세트 3 | K360E             | Q347R             |
| 세트 4 | K360E/K409W       | Q347R/D399V/F405T |
| 세트 5 | Q347E/K360E/K409W | Q347R/D399V/F405T |
| 세트 6 | Y349S/K409W       | E357W/D399V/F405T |

[0112]

[0113] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 5에 제시된 다음의 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

| 표 5  |             |                   |
|------|-------------|-------------------|
|      | 첫 번째 폴리펩티드  | 두 번째 폴리펩티드        |
| 세트 1 | T366K/L351K | L351D/L368E       |
| 세트 2 | T366K/L351K | L351D/Y349E       |
| 세트 3 | T366K/L351K | L351D/Y349D       |
| 세트 4 | T366K/L351K | L351D/Y349E/L368E |
| 세트 5 | T366K/L351K | L351D/Y349D/L368E |
| 세트 6 | E356K/D399K | K392D/K409D       |

[0114]

[0115] 대안적으로, 각각의 폴리펩티드 사슬에서 적어도 하나의 아미노산 치환은 표6으로부터 선택될 수 있다.

| 표 6                                                    |                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 첫 번째 폴리펩티드                                             | 두 번째 폴리펩티드                                                                                                     |
| L351Y, D399R, D399K, S400K, S400R, Y407A, Y407I, Y407V | T366V, T366I, T366L, T366M, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F K392D, K392E, K409F, K409W, T411D 및 T411E |

[0116]

[0117] 대안적으로, 적어도 하나의 아미노산 치환은 표 7의 다음 치환 세트로부터 선택될 수 있으며, 여기서 첫 번째 폴리펩티드 컬럼에 표시된 위치(들)는 임의의 공지된 음전하 아미노산으로 대체되고, 두 번째 폴리펩티드 컬럼에 표시된 위치(들)는 임의의 공지된 양전하 아미노산으로 대체된다.

| 표 7                       |                     |
|---------------------------|---------------------|
| 첫 번째 폴리펩티드                | 두 번째 폴리펩티드          |
| K392, K370, K409, 또는 K439 | D399, E356, 또는 E357 |

[0118]

[0119] 대안적으로, 적어도 하나의 아미노산 치환은 표 8의 다음 치환 세트로부터 선택될 수 있으며, 여기서 첫 번째 폴리펩티드 컬럼에 표시된 위치(들)는 임의의 공지된 양전하 아미노산으로 대체되고, 두 번째 폴리펩티드 컬럼에 표시된 위치(들)는 임의의 공지된 음전하 아미노산으로 대체된다.

| 표 8                 |                           |
|---------------------|---------------------------|
| 첫 번째 폴리펩티드          | 두 번째 폴리펩티드                |
| D399, E356, 또는 E357 | K409, K439, K370, 또는 K392 |

[0120]

[0121] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 9의 다음의 세트로부터 선택될 수 있다.

| 표 9                          |                              |
|------------------------------|------------------------------|
| 첫 번째 폴리펩티드                   | 두 번째 폴리펩티드                   |
| T350V, L351Y, F405A, 및 Y407V | T350V, T366L, K392L, 및 T394W |

[0122]

[0123] 대안적으로 또는 추가로, 이종다량체 단백질의 구조적 안정성은 첫 번째 또는 두 번째 폴리펩티드 사슬에 S354C를 도입하고 반대 폴리펩티드 사슬에 Y349C를 도입하여 증가시킬 수 있으며, 이는 두 폴리펩티드의 인터페이스 내에 인공적인 디설파이드 브릿지를 형성한다.

[0124] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, L368 및 Y407로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0125] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 위치 T366, L368 및 Y407로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0126] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0127] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0128] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, D399, S400, 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0129] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0130] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347, Y349, K360 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0131] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, K360, Q347 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0132] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역

의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

- [0133] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0134] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0135] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0136] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 S354C 치환에 의하여 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0137] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 S354C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0138] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0139] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0140] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366S, T368A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0141] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366S, T368A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0142] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, T366L, K392L 및 T394W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0143] 일부 실시예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, T366L, K392L 및 T394W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0144] 상술한 다-특이성 결합 단백질은 당업자에게 잘 알려진 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 제1 면역글로불린 중쇄를 코딩하는 제1 핵산 서열은 제1 발현 벡터로 클로닝될 수 있고; 제2 면역글로불린 중쇄를 코딩하는 제2 핵산 서열은 제2 발현 벡터로 클로닝될 수 있고; 면역글로불린 경쇄를 코딩하는 제3 핵산 서열은 제3 발현 벡터로 클로닝될 수 있고; 제1, 제2 및 제3 발현 벡터는 다량체 단백질을 생산하기 위해 숙주 세포로 함께 안정적으로 형질주입될 수 있다.
- [0145] 다-특이성 단백질의 최고 수율을 달성하기 위해, 숙주 세포로의 형질주입을 위한 최적의 비율을 결정하기 위해 제1, 제2 및 제3 발현 벡터의 상이한 비율을 탐색할 수 있다. 형질주입 후, 제한된 희석, ELISA, 유세포 분석,

현미경 관찰 또는 클론퍩스(Clonepix)와 같은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 세포 은행 생성(cell bank generation)을 위해 단일 클론을 분리할 수 있다.

[0146] 클론은 생물반응기 확장(bio-reactor scale-up) 및 다-특이성 단백질의 발현 유지에 적합한 조건 하에서 배양될 수 있다. 다-특이성 결합 단백질은 원심 분리, 침출 여과, 세포 용해, 균질화, 동결-해동, 친화성 정제, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피, 및 혼합- 모드 크로마토그래피를 포함하는 당업계에 알려진 방법을 사용하여 분리 및 정제될 수 있다.

## [0147] II. 다-특이성 결합 단백질의 특성

[0148] 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질은 NKG2D-결합 부위, CD16-결합 부위 및 FAP에 대한 결합 부위를 포함한다. 특정 실시예에서, 다-특이성 결합 단백질은 NKG2D 및/또는 NK 세포 같은 CD16을 발현하는 세포 및 FAP를 동시에 발현하는 종양 세포에 결합한다. 다-특이성 결합 단백질이 NK 세포에 결합하면 NK 세포의 암세포 파괴에 대한 활성을 향상시킬 수 있다.

[0149] 특정 실시예에서, 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질은 동일한 FAP-결합 부위를 갖는 상응하는 단일 클론 항체의 것과 유사한 친화도로 FAP에 결합한다. 특정 실시예에서, 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질은 동일한 FAP-결합 부위를 갖는 상응하는 단일 클론 항체보다 종양 성장을 감소시키고 FAP를 발현하는 종양 세포를 사멸시키는 데 더 효과적 일 수 있다.

[0150] 특정 실시예에서, NKG2D-결합 부위 및 FAP-결합 부위를 포함하는 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질은 FAP를 발현하는 종양 세포와 함께 배양될 때 1 차 인간 NK 세포를 활성화한다. NK 세포 활성화는 CD107a 발현, 탈과립화 및 IFN- $\gamma$  사이토카인 생산의 증가로 표시된다. 더욱이, 동일한 FAP-결합 부위를 갖는 상응하는 단일 클론 항체와 비교하여, 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질은 FAP를 발현하는 종양 세포의 존재 하에 인간 NK 세포의 우수한 활성화를 보여줄 수 있다.

[0151] 특정 실시예에서, NKG2D-결합 부위 및 FAP에 대한 결합 부위를 포함하는 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질은 FAP를 발현하는 종양 세포의 존재 하에 휴식된 및 IL-2-활성화된 인간 NK 세포의 활성화를 향상시킬 수 있다.

[0152] 특정 실시예에서, 동일한 FAP-결합 부위를 갖는 상응하는 단일 클론 항체와 비교하여, 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질은 FAP를 발현하는 종양 세포에 대해 더 큰 세포독성 활성을 가질 수 있다.

## [0153] III. 치료적 응용

[0154] 본 발명은 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질 및/또는 본원에 기재된 약제학적 조성물을 사용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 FAP를 발현하는 다양한 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 치료될 예시적인 암은 위선암, 대장암, 췌장암, 유방암, 자궁내막암, 폐암, 전립선암, 방광암, 자궁경부암, 두경부암, 난소암, 식도암, 신장암, 간암, 고환암 및 구강암, 다발성 골수종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 흑색종, 피부의 기저세포 및 편평세포 암종, 신경아교종, 유잉 육종(Ewing sarcoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma) 및 중피종일 수 있다.

[0155] 일부 다른 실시예에서, 치료될 예시적인 암은 건봉 흑자성 흑색종, 광선각화증, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 선암, 선암 양성 암종, 선육종, 선편평 암종, 항문관암, 역형성 대세포 림프종, 혈관면역 모세포 T 세포 림프종, 혈관육종, 항문직장암, 성상세포 종양, 바르톨린선 암종, 기저세포 암종 (예:피부), B-세포 림프종, 담도암, 방광암, 골암, 골수암, 뇌암, 유방암, 기관지암, 기관지샘암, 버킷 림프종, 카르시노이드, 자궁경부암, 담관암, 연골 육종, 맥락종 유두종/암종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 호중구 백혈병, 투명 세포 암종, 결장암, 결장직장암, 결합 조직 암, 피부 T 세포 림프종, 낭포종, 광범위 큰B세포 림프종, 소화기계 암, 십이지장암, 내분비계암, 내배엽종양, 자궁내막암/과형성증, 자궁내막기질육종, 자궁내막선암종, 내피세포 암, 장병증형 T세포 림프종, 상피암, 상피세포 암, 식도암, 유잉 육종, 결절외변연부 B 세포 림프종, 결절외 자연 살해/T- 세포 림프종, 눈 및 안와암, 여성 생식기암, 국소결절 증식, 여포성 림프종, 담낭암, 위항암, 위선암, 위저암, 위장종, 교모세포종, 신경아교종, 글루카곤종, 틸세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 혈관모세포종, 혈관내피종, 혈관종자궁암, 혈액 종양, 간선종, 간선종증, 간세포암, 간담도암, 호지킨병, 회장암, 인슐린종, 상피내종양, 상피내편평세포종양, 간내담관암, 침습성 편평 세포암, 공장암, 관절암, 카포시 육종, 신장암, 대세포암종, 대장암, 평활근육종, 흑색종 악성흑색종, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 림프질 세포성 림프종, 남성 생식기암, 악성 흑색종, 악성 중피종양, 맨틀세포림프종, 변연부 B 세포 림프종, 수모세포종, 수질피피종, 흑색종, 수막암, 중피암, 중피종, 전이성 암종, 구강암, 점막표피성 암

중, 다발성 골수종, 근육암, 골수이형성신생물, 골수증식성 신생물, 비강선 종양, 신경계암, 신경모세포종, 신경상피선암, 결절 변연부 B 세포 림프종, 결절성 흑색종, 비상피성 피부암, 비-호지킨 림프종, 귀리세포암종, 희소 돌기아교암, 구강암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두장액선암종, 이하선암, 골반 암, 음경암, 말초 T 세포 림프종, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 전구체 T 림프모세포 림프종, 원발성 증추 신경계 림프종, 원발성 증격동 B 세포 림프종, 전립선암, 가성육종, 폐모세포종, 직장암, 신장암, 신세포암, 호흡기암, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 장액암, 부비동암, 피부암, 소세포암, 소장암, 소림프구성 림프종, 평활근육암, 연조직 암, 소마토스타틴 분비 종양, 척추암, 비장변연부 B 세포 림프종, 편평세포 암종 (예: 피부), 줄무늬근육암, 피하지방층염 유사 T 세포 림프종, 중피암, 표재성전이 흑색 종, T 세포 백혈병, T 세포 림프종, 고환암, 갑상선암, 혀암, 미분화 암종, 요관암, 요도암, 방광암, 자궁암, 자궁체암, 포도막 흑색종, 질암, 사마귀모양암종, 비포마 (VIPoma), 외음암, 고분화암 또는 빌름스 종양(Wilms tumor)일 수 있다.

[0156] 특정 실시예에서, 본 발명은 환자에서 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 치료될 예시적인 자가면역 질환은 관절염, 류마티스 관절염, 청소년 류마티스 관절염, 염증성 파괴성 관절염, 측삭동맥경화증, 자가면역심근염, 백혈구 유착 결핍, 청소년 발병 당뇨병, 다발성 경화증, 골관절염, 건선성 관절염, 건선, 피부염, 전신 홍반 루푸스(SLE), 다발근염/피부근염, 독성 표피 괴사, 전신성 경피증 및 경화증, 염증성 장 질환과 관련된 반응, 크론병, 케양성 대장염, 호흡곤란 증후군, 성인 호흡곤란 증후군(ARDS), 수막염, 뇌염, 포도막염, 대장염, 사구체신염, 알레르기 상태, 습진, 천식, T 세포 침윤 및 만성 염증 반응을 수반하는 상태, 알레르기 성 뇌척수염, 사이토카인 및 T-림프구에 의해 매개되는 급성 및 지연성 과민증과 관련된 면역 반응, 결핵, 유육종증, 베게너 육아 종증을 포함한 육아 종증, 무과립구증, 혈관염(ANCA 포함), 재생 불량성 빈혈, 다이아몬드 블랙팬 (Diamond Blackfan) 빈혈, 자가면역 용혈성 빈혈 (AIHA)을 포함한 면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈, 순수 적혈구 무형성(PRCA), 인자 VIII 결핍증, 혈우병 A, 자가면역 호중구감소증, 범혈구 감소증, 백혈구 감소증, 백혈구 당뇨병 관련 질환, 증추 신경 시스템 (CNS) 염증성 장애, 다발 장기 손상증후군, 증추 근육증후군, 항원 항체 복합체 매개 질환, 항사구체 기저막 질환, 항-인지질 항체 증후군, 알레르기성 신경염, 베체병, 캐슬만 증후군, 굿 파스처 증후군, 램버트-이튼 근육 증후군, 레이노드 증후군, 소르젠병 증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 고형 장기이식 거부, 이식편대숙주질환 (GVHD), 수포성 천포창, 천포창, 자가면역성 내분비병증, 라이터병, 뺨뺨한 남자증후군(stiff-man syndrome), 거대세포 동맥염, 면역 복합 신염, IgA 신병증, IgM 다발신경병증 또는 IgM 매개 신경병증, 특발성 혈소판 감소성 자반병 (ITP), 혈전성 혈소판 감소성 자반병 (TTP), 자가면역성 혈소판감소증, 자가면역 고환염 및 난소염을 포함한 고환 및 난소의 자가면역 질환, 원발성 갑상선기능저하증; 자가면역 갑상선염, 만성 갑상선염 (하시모토 갑상선염)을 포함한 자가 면역 내분비 질환, 원발성 경화성 담관염, 아급성 갑상선염, 특발성 갑상선 기능저하증, 애디슨병, 그레이브병, 자가면역 다선 증후군 (또는 다선 내분비증 증후군), 인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM) 및 쉬한 증후군이라고도 하는 타입 I 당뇨병; 자가면역성 간염, 림프성 간질성 폐렴 (HIV), 폐쇄성 세기관지염 (비이식) 대 NSIP, 길랭 바레(Guillain-Barre)증후군, 대혈관 혈관염 (류마티스성 다발근통 및 거대세포 (Takayasu) 동맥염 포함), 중혈관 혈관염(가와사키병 및 결절다발 동맥염 포함), 강직성 척추염, 버거병(IgA 신병증), 빠르게 진행되는 사구체 신염, 원발성 담즙성 간경변, 체강 스프루 (글루텐 장병증), 한랭글로불린혈증, 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 또는 관상 동맥 질환을 포함한다.

[0157] 특정 실시예에서, 본 발명은 환자에서 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 치료를 필요로하는 환자에게 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. FAP-표적화 다-특이성 결합 단백질을 사용하여 치료될 섬유증은 간질성 폐 질환, 간경변증, 신장 질환, 심장 질환, 안 질환, 경피증, 켈로이드 및 비대성 흉터, 측삭경화증 및 재협착증, 외과적 흉터, 화학요법 약물 사용, 방사선치료, 신체적 상해 또는 화상과 관련될 수 있다. 예를 들어, 섬유증은 우도병성 폐섬유증, 신장 섬유증, 간 섬유증 또는 심장 섬유증 일 수 있다.

#### [0158] IV. 병용 요법

[0159] 본 발명의 또 다른 측면은 병용 요법을 제공한다. 본원에 기재된 다-특이성 결합 단백질은 암을 치료하기 위해 추가 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0160] 암 치료에서 병용 요법의 일부로 사용될 수 있는 예시적인 치료제는, 예를 들어 방사선, 미토마이신, 트레티노인, 리보무스틴, 젬시타빈, 빈크리스틴, 에토 포시드, 클라드리빈, 미토브로니톨, 메토트렉세이트, 독소루비신, 카보쿠온, 펜토 스타틴, 니트라크린, 지노스타틴, 세트로렐릭스, 레트로졸, 말티트렉시드, 다우노루비신, 파드로졸, 포테무스틴, 티말파신, 소부죽산, 네다플라틴, 시타라빈, 비칼루타마이드, 비노렐빈, 베스나리논, 아미노글루테티미드, 암사크린, 프로글루미드, 엘립티니움 아세테이트, 케탄세린, 독시플루리딘, 에트레티네이트, 이소트레티노이드인, 스트렙토조신, 니무스틴, 빈데신, 플루타미드, 드로게닐, 부토신, 카모푸르, 라조산, 시조필란,

카보플라틴, 미톨락톨, 테가푸르, 이포스파미드, 프레드니무스틴, 피시바닐, 레바미솔, 테니포사이드, 임프로셀 판, 에노시타빈, 리수리드, 옥시 메톨론, 타목시펜, 프로게스테론, 메피티오스탄, 에피티오스타놀, 포르메스탄, 인터페론-알파, 인터페론-2 알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마, 콜로니 자극 인자-1, 콜로니 자극 인자-2, 데 닐류킨 디프티톡스, 인터루킨-2, 황체 형성 호르몬 방출 인자 및 동족 수용체에 대한 차등 결합 및 증가된 또는 감소된 혈청 반감기를 나타낼 수 있는 전술한 제제의 변형물을 포함한다.

[0161] 암 치료에서 병용 요법의 일부로 사용될 수 있는 추가 부류의 제제는 면역 체크포인트 억제제(immune checkpoint inhibitors)이다. 예시적인 면역 체크 포인트 억제제에는 (i) 세포독성 T- 림프구-관련 항원 4(CTLA4), (ii) 프로그램된 세포 사멸 단백질 1(PD1), (iii) PDL1, (iv) LAG3, (v) B7-H3, (vi) B7-H4 및 (vii) TIM3를 포함한다. CTLA4 억제제이필리무맙(ipilimumab)은 흑색종 치료를 위해 미국 식품의약국(FDA)의 승 인을 받았다.

[0162] 암 치료에서 병용 요법의 일부로 사용될 수 있는 또 다른 제제는 비체크 포인트 표적(예를 들어, 헤르셉틴) 및 비-세포독성 제제(예를 들어, 티로신-키나제억제제)를 표적으로 하는 단일 클론 항체 제제이다.

[0163] 또 다른 범주의 항암제는, 예를 들어 다음을 포함한다: (i) ALK 억제제, ATR 억제제, A2A 길항제, 염기 절제복 구 억제제, Bcr-Abl 티로신 키나제억제제, 브루톤의(Bruton's) 티로신 키나제억제제, CDC7 억제제, CHK1 억제제, 시클린-의존 키나제억제제, DNA-PK 억제제, DNA-PK 및 mTOR 억제제, DNMT1 억제제, DNMT1 억제제+ 2-클로로-데옥시아데노신, HDAC 억제제, 헤지호그 신호 전달 경로 억제제, IDO 억제제, JAK 억제제, mTOR 억제제, MEK 억제제, MELK 억제제, MTH1 억제제, PARP 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제억제제, PARP1 및 DHODH 억제 제, 프로테아좀 억제제, 토포이소머라제-II 억제제, 티로신 키나제억제제, VEGFR 억제제 및 WEE1 억제제로 부터 선택된 억제제; (ii) OX40, CD137, CD40, GITR, CD27, HVEM, TNFRSF25, 또는 ICOS의 작용제; 및 (iii) IL-12, IL-15, GM-CSF 및 G-CSF로부터 선택된 사이토카인.

[0164] 본 발명의 단백질은 또한 원발성 병변의 외과적 제거에 대한 보조제로서 사용될 수 있다.

[0165] 다-특이성 결합 단백질 및 추가 치료제의 양 및 투여의 상대적 시기는 원하는 조합된 치료 효과를 달성하기 위 해 선택될 수 있다. 예를 들어, 이러한 투여를 필요로 하는 환자에게 병용 요법을 투여할 때, 조합된 치료제, 또는 치료제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 조성물들은 임의의 순서로, 예를 들어 순차적으로, 동시에, 함께, 일시에 투여될 수 있다. 또한, 예를 들어, 다-특이성 결합 단백질은 추가 치료제(들)가 예방적 또는 치료 적 효과를 발휘하는 시간 동안 또는 그 반대의 경우에 투여 될 수 있다.

## [0166] V. 약제학적 조성물

[0167] 본 개시 내용은 또한 본원에 기재된 단백질의 치료적 유효량을 함유하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 조 성물은 다양한 약물 전달 시스템에서 사용하기 위해 제형화 될 수 있다. 적절한 제형을 위해 하나 이상의 생리 학적으로 허용되는 부형제 또는 담체가 또한 조성물에 포함될 수 있다. 본 개시 내용에 사용하기에 적합한 제형 은 문헌에 기술되어 있다(참조: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>th</sup> Ed. Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)). 약물 전달 방법에 대한 간략한 검토는, 예를 들어 Langer T., *Science*; 249 (4976) : 1527-1533에 기술되어 있다.

[0168] 본 개시 내용의 정맥내 약물 전달 제형은 백, 펜 또는 주사기에 포함될 수 있다. 특정 실시예에서, 백은 튜브 및/또는 바늘을 포함하는 채널에 연결될 수 있다. 특정 실시예에서, 제형은 동결건조된(lyophilized) 제형 또는 액체 제형일 수 있다. 특정 실시예에서, 제형은 동결-건조(freeze-dried) (동결건조)될 수 있고 약 12-60 바이 알에 함유될 수 있다. 특정 실시예에서, 제형은 동결-건조될 수 있고 45mg의 동결-건조된 제형이 하나의 바이알 에 포함될 수 있다. 특정 실시예에서, 약 40 mg-약 100 mg의 동결 건조된 제형이 하나의 바이알에 포함될 수 있 다. 특정 실시예에서, 12, 27 또는 45 바이알로 부터의 동결건조된 제형을 조합하여 정맥내 약물 제형에서 치료 용량의 단백질을 수득한다. 특정 실시예에서, 제형은 액체 제형일 수 있고 약 250 mg/바이알 내지 약 1000 mg/ 바이알로 저장될 수 있다. 특정 실시예에서, 제형은 액체 제형일 수 있고 약 600 mg/바이알로 저장될 수 있다. 특정 실시예에서, 제형은 액체 제형일 수 있고 약 250 mg/바이알로 저장될 수 있다.

[0169] 본 개시 내용은 완충 용액에 치료적 유효량의 다-특이성 단백질을 포함하는 액체 수성 약제학적 제형으로 존재 할 수 있다.

[0170] 본 명세서에 개시된 조성물은 통상적인 살균 기술에 의해 살균될 수 있거나, 필터 살균될 수 있다. 생성된 수용 액은 그대로 사용하기 위해 포장되거나 동결건조 될 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와

배합된다. 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 보다 바람직하게는 5 내지 9 또는 6 내지 8, 가장 바람직하게는 7 내지 8, 예컨대 7 내지 7.5 일 것이다. 고체 형태의 생성된 조성물은 고정된 양의 상술한 제제또는 제제들을 각각 함유하는 다중 단일 용량 단위로 포장될 수 있다. 고체 형태의 조성물은 또한 유연한 양을 위해 용기에 포장될 수 있다.

[0171] 특정 실시예에서, 본 개시 내용은 만니톨, 시트르산 일수화물, 시트르산 나트륨, 인산이나트륨 이수화물, 인산 이수소 나트륨 이수화물, 염화나트륨, 폴리소르 베이트 80, 물 및 수산화 나트륨과 배합하여 본 발명의 다-특이성 결합 단백질을 포함하는 연장된 저장 수명을 갖는 제형을 제공한다.

[0172] 특정 실시예에서, pH 완충 용액에서 본 개시 내용의 단백질을 포함하는 수성 제형이 제조된다. 본 발명의 완충제는 약 4 내지 약 8, 예를 들어 약 4.5 내지 약 6.0, 또는 약 4.8 내지 약 5.5 범위의 pH를 가질 수 있거나, 약 5.0 내지 약 5.2의 pH를 가질 수 있다. 상기 언급된 pH의 중간 범위는 또한 본 개시 내용의 일부로 의도된다. 예를 들어, 상한 및/또는 하한으로서 상기 언급된 값의 조합을 사용하는 값의 범위가 포함되도록 의도된다. 이 범위 내에서 pH를 조절하는 완충제의 예로는 아세테이트(예: 나트륨 아세테이트), 숙시네이트(예: 나트륨 숙시네이트), 글루코 네이트, 히스티딘, 시트레이트 및 기타 유기산 완충제가 포함된다.

[0173] 특정 실시예에서, 제형은 약 4 내지 약 8의 범위로 pH를 유지하기 위해 시트 레이트 및 인산염을 함유하는 완충 시스템을 포함한다. 특정 실시예에서 pH 범위는 약 4.5 내지 약 6.0, 또는 약 pH 4.8 내지 약 5.5, 또는 약 5.0 내지 약 5.2의 pH 범위일 수 있다. 특정 실시예에서, 완충 시스템은 시트르산 일수화물, 시트르산 나트륨, 인산이나트륨 이수화물 및/또는 인산이수소나트륨 이수화물을 포함한다. 특정 실시예에서, 완충 시스템은 약 1.3 mg/mL의 시트르산(예: 1.305 mg/mL), 약 0.3 mg/mL의 나트륨 시트레이트 (예:0.305 mg/mL), 약 1.5 mg/mL의 인산이나트륨 이수화물(예:1.53 mg/mL), 약 0.9 mg/mL의 인산이수소 나트륨 이수화물 (예:0.86), 및 약 6.2 mg/mL의 염화나트륨 (예:6.165 mg/mL)을 포함한다. 특정 실시예에서, 완충 시스템은 1-1.5 mg/mL의 시트르산, 0.25 내지 0.5 mg/mL의 나트륨 시트레이트, 1.25 내지 1.75 mg/mL의 인산이나트륨 이수화물, 0.7 내지 1.1 mg/mL의 인산이수소 나트륨 이수화물 및 6.0 내지 6.4 mg/mL의 염화나트륨을 포함한다. 특정 실시예에서, 제형의 pH는 수산화나트륨으로 조정된다.

[0174] 강장제로서 작용하고 항체를 안정화시킬 수 있는 폴리올이 또한 본원에 기재된 제형에 포함될 수 있다. 폴리올은 제형의 원하는 등장성과 관련하여 변경할 수 있는 양으로 제형에 첨가된다. 특정 실시예에서, 수성 제형은 등장성일 수 있다. 첨가된 폴리올의 양은 또한 폴리올의 분자량과 관련하여 변경될 수 있다. 예를 들어, 이당류(예:트레할로스)에 비해 더 적은 양의 단당류(예:만니톨)가 첨가 될 수 있다. 특정 실시예에서, 강장제로서 제형에 사용될 수 있는 폴리올은 만니톨이다. 특정 실시예에서, 만니톨 농도는 약 5 내지 약 20 mg/mL 일 수 있다. 특정 실시예에서, 만니톨의 농도는 약 7.5 내지 15 mg/mL 일 수 있다. 특정 실시예에서, 만니톨의 농도는 약 10-14 mg/mL 일 수 있다. 특정 실시예에서, 만니톨의 농도는 약 12 mg/mL 일 수 있다. 특정 실시예에서, 폴리올 소르비톨이 제형에 포함될 수 있다.

[0175] 세정제또는 계면 활성제가 또한 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다. 예시적인 세정제는 폴리소르베이트(예:폴리소르베이트 20, 80 등) 또는 폴록사머(예: 폴록사머 188)와 같은 비이온성 세정제를 포함한다. 첨가되는 세정제의 양은 제형화된 항체의 응집을 감소시키고/거나 제형에서 미립자의 형성을 최소화하고/하거나 흡착을 감소시키는 양이다. 특정 실시예에서, 제형은 폴리소르베이트인 계면활성제를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 제형은 세정제폴리소르베이트 80 또는 트윈 80을 함유할 수 있다. 트윈 80은 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄모노올리 에이트 (예:Fiedler HP, Lexikon der Hifsstoffe fur Pharmazie, Kosmetik und andrenzende Gebiete, 4th Ed., Editio Cantor, Aulendorf, Germany (1996))를 기술하는 데 사용되는 용어이다. 특정 실시예에서, 제형은 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 폴리소르베이트 80 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL를 함유할 수 있다. 특정 실시예에서, 약 0.1% 폴리소르베이트 80이 제형에 첨가될 수 있다.

[0176] 특정 실시예에서, 본 개시 내용의 다-특이성 단백질 생성물은 액체 제형으로 제형화된다. 액체 제형은 고무 마개로 폐쇄되고 알루미늄 압착 밀봉 폐쇄로 밀봉 된 USP/Ph Eur 유형 I 50R 바이알에 10 mg/mL 농도로 존재할 수 있다. 마개는 USP 및 Ph Eur를 준수하는 엘라스토머로 만들어질 수 있다. 특정 실시예에서, 60 mL의 추출가능한 부피를 허용하기 위해 바이알을 61.2 mL의 다-특이성 단백질 생성물 용액으로 채울 수 있다. 특정 실시예에서, 액체 제형은 0.9% 식염수 용액으로 희석 될 수 있다.

[0177] 특정 실시예에서, 본 개시 내용의 액체 제형은 안정화 수준에서 당과 배합 하여 10 mg/mL 농도 용액으로 제조될 수 있다. 특정 실시예에서, 액체 제형은 수성 담체에서 제조될 수 있다. 특정 실시예에서, 안정화제는 정맥내 투여에 바람직하지 않거나 부적합한 점도를 초래할 수 있는 양 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 특정

실시예에서, 당은 이당류, 예를 들어 수크로스일 수 있다. 특정 실시예에서, 액체 제형은 또한 완충제, 계면활성제 및 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

- [0178] 특정 실시예에서, 액체 제형의 pH는 약제학적으로 허용되는 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 설정될 수 있다. 특정 실시예에서, 약제학적으로 허용되는 산은 염산일 수 있다. 특정 실시예에서, 염기는 수산화나트륨일 수 있다.
- [0179] 응집 이외에, 탈아미드화(deamidation)는 발효, 수확/세포 설명, 정제, 원료 의약품/의약품 저장 및 샘플 분석 중에 발생할 수 있는 펩티드 및 단백질의 일반적인 제품 변형이다. 생리학적 조건 하에서 탈아미드화는 단백질의 아스파라긴 잔기에서 암모니아( $\text{NH}_3$ )가 손실되어 질량이 17 달톤 감소하고 석신이미드 중간체가 형성된다. 석신이미드의 후속 가수 분해는 18 달톤 질량 증가 및 아스파르트산 또는 이소아스파르트 산의 형성을 초래한다. 탈아미드화 속도에 영향을 미치는 매개 변수에는 pH, 온도, 용매 유전 상수, 이온 강도, 1차 서열, 국소 폴리펩티드 형태(conformation) 및 3차 구조가 포함된다. 펩티드 사슬에서 Asn에 인접한 아미노산 잔기는 또한 탈아미드화 속도에 영향을 미칠 수 있으며, 예를 들어 Asn 잔기 다음의 Gly 및 Ser은 탈아미드화에 대한 더 높은 감수성을 초래한다.
- [0180] 특정 실시예에서, 본 개시 내용의 액체 제형은 단백질 생성물의 탈아미드화를 방지하기 위해 pH 및 습도 조건하에 보존될 수 있다.
- [0181] 본원에서 관심있는 수성 담체는 약제학적으로 허용되고 (즉, 인간에게 투여하기에 안전하고 비독성) 액체 제형의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 담체는 주사용 멸균수(SWFI), 주사용 정균수(BWFI), pH 완충 용액(예: 인산염 완충 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액을 포함한다.
- [0182] 박테리아 작용을 감소시키기 위해 보존제가 본원의 제형에 선택적으로 첨가될 수 있다. 예를 들어, 방부제의 첨가는 다중 사용 (다회 용량) 제형의 생산을 촉진할 수 있다.
- [0183] 정맥내 (IV) 제형은 IV 경로를 통해 모든 약물을 받는 이식 후 환자가 병원에 있을 때와 같은 특정 경우에 바람직한 투여 경로일 수 있다. 특정 실시예에서, 액체 제형은 투여 전에 0.9% 염화나트륨 용액으로 희석된다. 특정 실시예에서, 희석된 주사용 약물 제품은 등장성이고 정맥내 주입에 의한 투여에 적합하다.
- [0184] 특정 실시예에서, 염 또는 완충제 성분은 약 10mM 내지 약 200mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충제는 약제학적으로 허용되며 "염기 형성" 금속 또는 아민과 다양한 공지된 산(무기 및 유기)으로부터 유도된다. 특정 실시예에서, 완충제는 인산염 완충제일 수 있다. 특정 실시예에서, 완충제는 글리시네이트, 탄산염 또는 시트레이트 완충제일 수 있으며, 이 경우 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대 이온으로 작용할 수 있다.
- [0185] 박테리아 작용을 감소시키기 위해 방부제가 선택적으로 본원의 제형에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 방부제의 첨가는 다중 사용(다회 용량) 제형의 생산을 촉진할 수 있다.
- [0186] 본원에서 관심있는 수성 담체는 약제학적으로 허용되고(즉, 인간에게 투여하기에 안전하고 비독성) 액체 제형의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 담체는 SWFI, BWFI, pH 완충 용액(예: 인산염 완충 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액을 포함한다.
- [0187] 본 발명은 단백질 및 동결보호제를 포함하는 동결건조 제형으로 존재할 수 있다. 동결보호제는 당, 예를 들어 이당류 일 수 있다. 특정 실시예에서, 동결보호제는 수크로스 또는 말토스일 수 있다. 동결건조된 제형은 또한 완충제, 계면 활성제, 증량제 및/또는 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0188] 동결건조된 의약품의 안정화에 유용한 수크로스 또는 말토스의 양은 적어도 1:2 단백질 대 수크로스 또는 말토스의 중량비일 수 있다. 특정 실시예에서, 단백질 대 수크로스 또는 말토스 중량비는 1:2 내지 1:5일 수 있다.
- [0189] 특정 실시예에서, 동결건조 전에 동결건조될 제형의 pH는 약제학적으로 허용되는 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 설정될 수 있다. 특정 실시예에서 약제학적으로 허용되는 산은 염산일 수 있다. 특정 실시예에서, 약제학적으로 허용되는 염기는 수산화나트륨일 수 있다.
- [0190] 동결건조전, 본 발명의 단백질을 함유하는 용액의 pH는 6 내지 8 사이로 조절될 수 있다. 특정 실시예에서, 동결건조된 의약품의 pH 범위는 7 내지 8 일 수 있다.
- [0191] 동결건조된 제형의 특정 실시예에서, 염 또는 완충제 성분은 10mM 내지 200mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충제는 약제학적으로 허용되며 "염기 형성" 금속 또는 아민과 다양한 공지된 산(무기 및 유기)으로부터 유도된다. 특정 실시예에서, 완충제는 인산염 완충제일 수 있다. 특정 실시예에서, 완충제는 글리시네이트, 탄산

염, 시트레이트 완충제일 수 있으며, 이 경우 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대 이온으로 작용할 수 있다.

- [0192] 특정 실시예에서, "증량제"가 동결건조된 제형에 첨가될 수 있다. "증량제"는 동결건조된 혼합물에 질량을 추가하고 동결건조된 케이크의 물리적 구조에 기여하는 화합물이다(예를 들어, 개방된 기공 구조를 유지하는 본질적으로 균일한 동결건조 케이크의 생성을 촉진한다). 예시적인 증량제는 만니톨, 글리신, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비톨을 포함한다. 본 발명의 동결건조된 제형은 이러한 증량제를 함유할 수 있다.
- [0193] 박테리아 작용을 감소시키기 위해 방부제가 선택적으로 본원의 동결건조된 제형에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 방부제의 첨가는 다중 사용(다회 용량) 제형의 생산을 촉진할 수 있다.
- [0194] 특정 실시예에서, 동결건조된 의약품은 수성 희석제로 구성될 수 있다. 본원에서 관심있는 수성 희석제는 약제학적으로 허용되고 (즉, 인간에게 투여하기에 안전하고 비독성), 동결건조후에, 재구성된 액체 제형의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 희석제는 SWFI, BWFI, pH 완충 용액 (예:인산염 완충 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액을 포함한다.
- [0195] 특정 실시예에서, 본 발명의 동결건조된 의약품은 SWFI 또는 주사용 0.9% 염화나트륨, USP로 재구성된다. 재구성하는 동안, 동결건조된 분말은 용액에 용해된다.
- [0196] 특정 실시예에서, 본 개시 내용의 동결건조된 단백질 생성물은 주사용수 약 4.5 mL로 구성되고 0.9% 식염수 용액(염화나트륨 용액)으로 희석된다.
- [0197] 본 발명의 약제학적 조성물에서 활성 성분의 실제투여량 수준은 환자에게 유독하지 않으면서 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위해 다양할 수 있다.
- [0198] 특정 용량은 각 환자에 대해 균일한 용량, 예를 들어 50-5000 mg의 단백질 일 수 있다. 또는 환자의 용량을 대략적인 체중이나 환자의 표면적에 맞출 수 있다. 적절한 투여량을 결정하는 다른 요인으로는 치료 또는 예방할 질병 또는 상태, 질병의 중증도, 투여 경로, 환자의 연령, 성별 및 의학적 상태가 포함될 수 있다. 치료를 위한 적절한 투여량을 결정하는 데 필요한 계산의 추가 개선은 특히 본원에 개시된 투여량 정보 및 분석에 비추어 당업자에 의해 일상적으로 이루어진다. 투여량은 적절한 용량-반응 데이터와 함께 사용되는 투여량을 결정하기 위해 공지된 분석법을 사용하여 결정할 수도 있다. 질병의 진행 상황을 모니터링하면서 개별 환자의 복용량을 조정할 수 있다. 환자에서 표적화가능한 구조물 또는 복합체의 혈중 농도를 측정하여 유효 농도에 도달하거나 유지하기 위해 복용량을 조정해야하는지 확인할 수 있다. 약물 유전체학은 어떤 표적화가능한 구조물 및/또는 복합체, 및 이의 투여량이 주어진 개인에게 가장 효과적일 것 같은지를 결정하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, Schmitz *et al.* (2001) *Clinica Chimica Acta*; 308 : 43-53.; Steimer *et al.* (2001) *Clinica Chimica Acta*; 308 : 33-41.).
- [0199] 일반적으로, 체중을 기준으로 한 투여량은 체중 kg 당 약 0.01  $\mu$ g 내지 약 100 mg, 예를 들어 약 0.01  $\mu$ g 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 0.01  $\mu$ g 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 0.01  $\mu$ g 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 0.01  $\mu$ g 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 0.01  $\mu$ g 내지 약 100  $\mu$ g/kg 체중, 약 0.01  $\mu$ g 내지 약 50  $\mu$ g/kg 체중, 약 0.01  $\mu$ g 내지 약 10  $\mu$ g/kg 체중, 약 0.01  $\mu$ g 내지 약 1 $\mu$ g/kg 체중, 약 0.01  $\mu$ g 내지 약 0.1  $\mu$ g/kg 체중, 약 0.1  $\mu$ g 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 0.1 $\mu$ g 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 0.1  $\mu$ g 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 0.1  $\mu$ g 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 0.1 $\mu$ g 약 100  $\mu$ g/kg 체중, 약 0.1  $\mu$ g 내지 약 10  $\mu$ g/kg 체중, 약 0.1  $\mu$ g 내지 약 1  $\mu$ g /kg 체중, 약 1  $\mu$ g 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 1 $\mu$ g 내지 약 50mg/kg 체중, 약 1 $\mu$ g 내지 약 10mg/kg 체중, 약 1  $\mu$ g 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 1  $\mu$ g 내지 약 100  $\mu$ g/kg 체중, 약 1  $\mu$ g 내지 약 50  $\mu$ g /kg 체중, 약 1  $\mu$ g 내지 약 10  $\mu$ g/kg 체중, 약 10  $\mu$ g 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 10  $\mu$ g 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 10  $\mu$ g 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 10  $\mu$ g 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 10  $\mu$ g 내지 약 100  $\mu$ g/kg 체중, 약 10  $\mu$ g 내지 약 50  $\mu$ g/kg 체중, 약 50  $\mu$ g 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 50  $\mu$ g 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 50  $\mu$ g 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 50  $\mu$ g 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 50  $\mu$ g 내지 약 100  $\mu$ g/kg 체중, 약 100  $\mu$ g 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 100  $\mu$ g 내지 약 50 mg /kg 체중, 약 100  $\mu$ g 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 100  $\mu$ g 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 10 mg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 10 mg 내지 약 50 mg/kg 체중, 또는 약 50 mg 내지 약 100 mg/kg 체중이다.
- [0200] 용량은 매일, 매주, 매월 또는 매년, 또는 심지어 2 년 내지 20 년에 한 번 또는 그 이상 제공될 수 있다. 당업자는 체액 또는 조직에서 표적화가능한 구조물 또는 복합체의 측정된 체류 시간 및 농도에 기초하여 투여를 위한 반복률을 쉽게 추정할 수 있다. 본 발명의 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 피하, 흉막 내, 척추강

내, 강내, 카테터를 통한 관류 또는 직접 병변내 주사에 의한 것일 수 있다. 이것은 1 일 1 회 이상, 매주 1 회 이상, 매달 1 회 이상, 또는 1 년에 1 회 이상 투여 될 수 있다.

[0201] 상기 설명은 본 발명의 여러 측면 및 실시예를 설명한다. 본 특허 출원은 구체적으로 양태 및 실시예의 모든 조합 및 순열을 고려한다.

[0202] 실시예

[0203] 이제일반적으로 설명되는 본 발명은 하기의 실시예를 참조하여보다 쉽게 이해될 것이며, 이는 본 발명의 특정 양태 및 실시예의 예시 목적으로만 포함된 것이며, 본 발명을 제한하려는 의도는 아니다.

[0204] **실시예 1 - NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 결합한다**

[0205] NKG2D 결합 도메인은 정제된 재조합 NKG2D에 결합한다

[0206] 인간, 마우스 또는 사이노물구스 NKG2D 엑토도메인의 핵산 서열을 인간 IgG1 Fc 도메인을 코딩하는 핵산 서열과 융합시키고 발현될 포유 동물 세포에 도입하였다. 정제후, NKG2D-Fc 융합 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰다. 비-특이성 결합을 방지하기 위해 소 혈청 알부민으로 웰을 차단한 후, NKG2D-결합 도메인을 적정하고 NKG2D-Fc 융합 단백질로 사전 흡착된 웰에 첨가하였다. 1차 항체 결합은 양고추냉이 과산화효소에 접합된 2차 항체를 사용하여 검출되었으며 Fc 교차 반응성을 피하는 인간 카파 경쇄를 특이적으로 인식한다. 양고추냉이 과산화효소의 기질인 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB)을 웰에 첨가하고 흡광도를 450 nM에서 측정하고 540 nM에서 보정된 결합 신호를 시각화했다. NKG2D-결합 도메인 클론, 아이소타입 대조군 또는 양성 대조군(서열번호:101-104에서 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 포함, 또는 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5 (eBioscience, San Diego, CA)를 각 웰에 첨가했다.

[0207] 아이소타입 대조군은 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 최소한의 결합을 보인 반면, 양성 대조군은 재조합 항원에 가장 강하게 결합하였다. 모든 클론에 의해 생성된 NKG2D-결합 도메인은 인간, 마우스 및 사이노물구스 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 대해 결합을 보여 주었지만, 클론마다 친화력이 다양했다. 일반적으로, 각각의 항-NKG2D 클론은 유사한 친화성으로 인간(제3도) 및 사이노물구스(제4도) 재조합 NKG2D-Fc에 결합되지만, 더 낮은 친화성으로 마우스(제5도) 재조합 NKG2D-Fc에 결합된다.

[0208] NKG2D-결합 도메인은 NKG2D를 발현하는 세포에 결합한다

[0209] EL4 마우스 림프종 세포주는 인간 또는 마우스 NKG2D-CD3 제타 신호 전달 도메인 키메라성 항원 수용체를 발현하도록 조작되었다. NKG2D-결합 클론, 아이소타입 대조군 또는 양성 대조군을 100 nM 농도에서 사용하여 EL4 세포 상에서 발현된 세포의 NKG2D를 염색하였다. 항체 결합은 형광단- 접합된 항-인간 IgG 2차 항체를 사용하여 검출되었다. 세포는 유세포 분석법으로 분석하고, 모 EL4 세포와 비교하여 NKG2D 발현 세포의 평균 형광 강도(MFI)를 사용하여 FOB (fold-over-background)를 계산했다.

[0210] NKG2D-결합 도메인이 인간 및 마우스 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 결합된 모든 클론에 의해 생성되었다. 양성 대조군 항체 (서열번호: 101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 포함, 또는 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5 (eBioscience, San Diego, CA))는 최상의 FOB 결합 신호를 제공하였다. 각 클론에 대한 NKG2D-결합 친화성은 인간 NKG2D(제6도) 및 마우스 NKG2D(제7도)를 발현하는 세포 사이에서 유사했다.

[0211] **실시예2-NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 대한 천연 리간드 결합을 차단한다**

[0212] ULBP-6와의 경쟁

[0213] 재조합 인간 NKG2D-Fc 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고, 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하여 비특이적 결합을 감소시켰다. 포화 농도의 ULBP-6-His-비오틴을 웰에 첨가한 다음 NKG2D-결합 도메인 클론을 첨가하였다. 2시간 배양 후, 웰을 세척하고 NKG2D-Fc 코팅된 웰에 결합된 상태로 남아있는 ULBP-6-His-비오틴을 양고추냉이 과산화효소 및 TMB 기질에 접합된 스트렙타비딘에 의해 검출했다. 흡광도는 450nm에서 측정되었고 540nm에서 보정되었다. 배경을 뺀 후, NKG2D-Fc 단백질에 대한 NKG2D 결합 도메인의 특이성 결합은 웰에서 NKG2D-Fc 단백질에 대한 결합이 차단된 ULBP-6-His-비오틴의 백분율로부터 계산되었다. 양성 대조군 항체 (서열번호:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 포함) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인은 NKG2D에 대한 ULBP-6 결합을 차단하는 반면, 아이소타입 대조군은 ULBP-6과 거의 경쟁하지 않음을 나타냈다(제8도).

[0214] ULBP-6 서열은 서열번호:150으로 표시된다.

[0215] MAAAAIPALLLCLPLLFLFGWSRARRDDPHSLCYDITVIPKFRPGPRWCAVQGVDEKTFLLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVMTAWKAQNPVLRVVDILT  
EQLLDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSIDGQTFLFLDSEKRMWTTVHPGARKMKEKWENDKDVAMSFHYISMGCIGWLEDFLMGMDST  
LEPSAGAPLAMSSTGTLQRATATTLILCCLLIILPCFILPGI (서열번호:150)

[0216] MICA와의 경쟁

[0217] 제조합 인간 MICA-Fc 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고, 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하여 비특이성 결합을 감소시켰다. NKG2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가한 다음 NKG2D-결합 도메인을 첨가하였다. 배양 및 세척 후, MICA-Fc 코팅된 웰에 결합된 상태로 남아있는 NKG2D-Fc-비오틴은 스트렙타비딘-HRP 및 TMB 기질을 사용하여 검출되었다. 흡광도는 450nm에서 측정되었고 540nm에서 보정되었다. 배경을 뺀 후, NKG2D-Fc 단백질에 대한 NKG2D-결합 도메인의 특이성 결합은 MICA-Fc 코팅된 웰에 대한 결합이 차단된 NKG2D-Fc-비오틴의 백분율로부터 계산되었다. 양성 대조군 항체 (서열번호:101-104에서 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 포함) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인은 NKG2D에 대한 MICA 결합을 차단한 반면, 아이소타입 대조군은 MICA와 거의 경쟁을 보이지 않았다(제9도).

[0218] Rae-1 델타와의 경쟁

[0219] 제조합 마우스 Rae-1 델타-Fc (R&D Systems, Minneapolis, MN)를 마이크로 플레이트의 웰에 흡착시키고, 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하여 비특이성 결합을 감소시켰다. 마우스 NKG2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가한 다음 NKG2D-결합 도메인을 첨가하였다. 배양 및 세척 후, Rae-1델타-Fc 코팅된 웰에 결합된 상태로 남아있는 NKG2D-Fc-비오틴을 스트렙타비딘-HRP 및 TMB 기질을 사용하여 검출하였다. 흡광도는 450nm에서 측정되었고 540nm에서 보정되었다. 배경을 뺀 후, NKG2D-Fc 단백질에 대한 NKG2D-결합 도메인의 특이성 결합은 Rae-1델타-Fc 코팅된 웰에 대한 결합이 차단된 NKG2D-Fc-비오틴의 백분율로부터 계산되었다. 양성 대조군 (서열번호: 101-104에서 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함, 또는 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5, eBioscience, San Diego, CA) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인 클론은 마우스 NKG2D에 대한 Rae-1델타 결합을 차단한 반면, 아이소타입 대조군 항체는 Rae-1델타와 거의 경쟁을 보이지 않았다(제10도).

[0220] **실시예 3 - NKG2D-결합 도메인 클론은 NKG2D를 활성화한다**

[0221] 인간 및 마우스 NKG2D의 핵산 서열을 CD3 제타 신호 전달 도메인을 코딩하는 핵산 서열에 융합하여 키메라성 항원 수용체 (CAR) 구조물을 얻었다. NKG2D-CAR 구조물은 깊은 어셈블리를 사용하여 레트로바이러스 벡터로 클론되고 레트로바이러스 생산을 위해 엑스피293(expi293) 세포로 형질주입되었다. EL4 세포는 8 µg/mL 폴리브렌과 함께 NKG2D-CAR를 포함하는 바이러스로 감염되었다. 감염 24시간 후, EL4 세포에서 NKG2D-CAR의 발현 수준을 유세포 분석으로 분석하고, 세포 표면상에 높은 수준의 NKG2D-CAR를 발현하는 클론을 선택하였다.

[0222] NKG2D-결합 도메인이 NKG2D를 활성화하는지를 결정하기 위해 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고, NKG2D-CAR EL4 세포를 브레펠딘-A 및 모넨신 존재하에 4 시간 동안 항체 단편-코팅된 웰에서 배양하였다. NKG2D 활성화의 지표인 세포내 TNF-α 생산은 유세포 분석법으로 분석되었다. TNF-α 양성 세포의 백분율은 양성 대조군으로 처리된 세포로 표준화되었다. 모든 NKG2D-결합 도메인은 인간 NKG2D(제11도) 및 마우스 NKG2D(제12도) 모두를 활성화시켰다.

[0223] **실시예 4-NKG2D 결합 도메인은 NK 세포를 활성화한다**

[0224] 1차 인간 NK 세포

[0225] 밀도 구배 원심분리를 사용하여 인간 말초 혈액 버피 코트(buffy coats)로부터 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 분리하였다. NK 세포(CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>)는 PBMC의 마그네틱 비즈(magnetic beads)로 음성 선택을 사용하여 분리되었으며 분리된 NK 세포의 순도는 일반적으로 >95% 였다. 분리된 NK 세포를 100 ng/mL IL-2를 포함하는 배지에서 24-48 시간 동안 배양한 후 NKG2D-결합 도메인이 흡착된 마이크로플레이트의 웰로 옮기고 형광단-접합된 항-CD107a 항체, 브레펠딘-A 및 모넨신을 포함하는 배지에서 배양했다. 배양 후, NK 세포는 CD3, CD56 및 IFN-γ에 대한 형광단-접합된 항체를 사용하여 유세포 분석에 의해 분석되었다. CD107a 및 IFN-γ 염색은 NK 세포 활성화를 평가하기 위해 CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> 세포에서 분석되었다. CD107a/IFN-γ 이중-양성 세포의 증가는 하나의 수용체가 아닌 2개의 활성화 수용체의 참여를 통해 더 나은 NK 세포 활성화를 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 및 양성 대조군 (예: 서열번호:101 또는 서열번호:103으로 나타내는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호:102 또는 서열번호:104로 나타내는 경쇄 가변 도메인)은 아이소타입 대조군보다 CD107a<sup>+</sup> 및 IFN-γ<sup>+</sup>가 되는 NK 세포의 더 높은 비율을 보

여주었다(제13도 및 제14도는 각각 NK 세포 제조를 위해 서로 다른 공여자의 PBMC를 사용하는 2 개의 독립적인 실험의 데이터를 나타냄).

[0226] 1차 마우스 NK 세포

[0227] C57B1/6 마우스로부터 비장을 채취하고 70 $\mu$ m 세포 스트레이너를 통해 분쇄하여 단일 세포 현탁액을 얻었다. 세포를 펠릿화하고 ACK 용해 완충제(Thermo Fisher Scientific #A1049201, Carlsbad, CA; 155mM 염화 암모늄, 10mM 중탄산 칼륨, 0.01mM EDTA)에 재현탁하여 적혈구를 제거했다. 나머지 세포는 100 ng/mL hIL-2로 72 시간 동안 배양한 후 수확하고 NK 세포 분리를 위해 준비했다. NK 세포 (CD3<sup>-</sup>NK1.1<sup>+</sup>)는 일반적으로 >90% 순도를 갖는 NK 세포 집단을 생성하는 마그네틱 비즈를 사용한 음성 고갈 기술을 사용하여 비장 세포로부터 분리되었다. 정제된 NK 세포는 100 ng/mL mIL-15를 함유하는 배지에서 48 시간 동안 배양한 후 NKG2D-결합 도메인이 흡착된 마이크로플레이트의 웰로 옮기고 형광단-접합된 항-CD107a 항체, 브레펠딘-A 및 모넨신을 함유하는 배지에서 배양했다. NKG2D-결합 도메인-코팅된 웰에서 배양한 후, NK 세포는 CD3, NK1.1 및 IFN- $\gamma$ 에 대한 형광단-접합 항체를 사용하여 유세포 분석에 의해 분석되었다. CD107a 및 IFN- $\gamma$  염색은 NK 세포 활성화를 평가하기 위해 CD3<sup>-</sup>NK1.1<sup>+</sup> 세포에서 분석되었다. CD107a/IFN- $\gamma$  이중-양성 세포의 증가는 하나의 수용체가 아닌 2개의 활성화 수용체의 참여를 통해 더 나은 NK 세포 활성화를 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 및 양성 대조군 (항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5에서 선택된 eBioscience, San Diego, CA)은 아이소타입 대조군보다 NK 세포가 CD107a<sup>+</sup> 및 IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>가 되는 비율이 더 높음을 보여주었다(제15도 및 제16도는 각각 NK 세포 제조를 위해 상이한 마우스를 사용하는 2 개의 독립적인 실험으로부터의 데이터를 나타낸다).

[0228] 실시예 5-NKG2D-결합 도메인은 표적 종양 세포에 대한 세포독성을 향상시킨다

[0229] 인간 및 마우스 1차 NK 세포 활성화 분석은 NKG2D-결합 도메인과 함께 배양한 후 NK 세포상에서 증가된 세포독성 마커를 입증한다. 이것이 증가된 종양 세포 용해로 해석되는지 여부를 다루기 위해, 각 NKG2D-결합 도메인이 단일 특이성 항체로 개발된 세포- 기반 분석을 사용했다. Fc 영역은 하나의 표적화 암으로 사용되었으며, Fab 영역 (NKG2D-결합 도메인)은 NK 세포를 활성화시키는 또 다른 표적화 암으로 사용되었다. 인간 기원이고 높은 수준의 Fc 수용체를 발현하는 THP-1 세포를 종양 표적으로 사용하고 필킨 엘머 DELFIA<sup>®</sup> 세포독성 키트 (Waltham, MA)를 사용했다. THP-1 세포를 BATDA 시약으로 표지하고 배양 배지에서 10<sup>5</sup>/mL로 재현탁했다. 표지된 THP-1 세포를 NKG2D 항체 및 분리된 마우스 NK 세포와 37°C에서 3시간 동안 마이크로타이터 플레이트의 웰에서 결합시켰다. 배양 후 배양 상등액 20  $\mu$ l를 제거하고 200  $\mu$ l의 유로피움(Europium) 용액과 혼합한 후 어두운 곳에서 15분간 흔들면서 배양하였다. 시간-분석 형광 모듈(time-resolved fluorescence module, Excitation 337 nm, Emission 620 nm)이 장착된 PHERAStar<sup>®</sup> 플레이트 판독기로 시간에 따라 형광을 측정하고 키트 지침에 따라 특정 용해를 계산했다.

[0230] 양성 대조군인 ULBP-6, NKG2D에 대한 천연 리간드는 마우스 NK 세포에 의한 THP-1 표적 세포의 증가된 특이성 용해를 보여주었다. NKG2D 항체는 또한 THP-1 표적 세포의 특이성 용해를 증가시키는 반면, 아이소타입 대조군 항체는 감소된 특이성 용해를 나타냈다. 점선은 항체가 첨가되지 않은 마우스 NK 세포에 의한 THP-1 세포의 특이적인 용해를 나타낸다 (제17도).

[0231] 실시예 6 - NKG2D 항체는 높은 열 안정성을 갖는다

[0232] NKG2D-결합 도메인의 녹는 온도는 시차 주사 형광 측정법을 사용하여 분석 하였다. NKG2D-결합 도메인의 외삽된 겉보기 녹는 온도는 전형적인 IgG1 항체에 비해 높았다(제18도).

[0233] 실시예 7-NKG2D 및 CD16의 교차 결합에 의한 인간 NK 세포의 상승적 활성화

[0234] 1차 인간 NK 세포 활성화 분석

[0235] 밀도 구배 원심 분리를 사용하여 말초 인간 혈액 버피 코트로부터 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 분리하였다. 음성 선택 마그네틱 비즈(StemCell Technologies, Vancouver, Canada; Cat# 17955)를 사용하여 PBMC로부터 NK 세포를 정제하였다. NK 세포는 유세포 분석에 의해 결정된 바와 같이 >90% CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>였다. 활성화 분석에 사용하기 전에 세포를 100ng/mL hIL-2 (PeproTech, Inc., Rocky Hill, NJ, Cat# 200-02)를 함유하는 배지에서 48 시간 동안 팽창시켰다. 항체는 2  $\mu$ g/ml (항-CD16, BioLegend, San Diego, CA; Cat# 302013) 및 5  $\mu$ g/mL (항-

NKG2D, R&D Systems, Minneapolis, MN; Cat# MAB139)의 농도로 96-웰 평면 바닥 플레이트상에서 100  $\mu$ l 멸균 인산염 완충 식염수 (PBS)에 4  $^{\circ}$ C에서 밤새 코팅된 후, 과도한 항체를 제거하기 위해 웰을 철저히 세척하였다. 탈과립의 평가를 위해 IL-2-활성화된 NK 세포를 100ng/mL hIL2 및 1  $\mu$ g/mL APC-접합된 항-CD107a mAb (BioLegend, San Diego, CA; Cat# 328619)가 보충된 배양 배지에서  $5 \times 10^5$  세포/ml로 재현탁했다.  $1 \times 10^5$ 개 세포/웰을 항체 코팅된 플레이트에 첨가하였다. 단백질 수송 억제제브레펠딘 A(BFA, BioLegend, San Diego, CA; Cat# 420601) 및 모넨신(BsioLegend, San Diego, CA; Cat# 420701)을 각각 1:1000 및 1:270의 최종 희석으로 첨가했다. 플레이트드 세포는 5% CO<sub>2</sub>에서 37  $^{\circ}$ C에서 4 시간 동안 배양되었다. IFN- $\gamma$ 의 세포내 염색을 위해 NK 세포를 항-CD3 (BioLegend, San Diego, CA; Cat# 300452) 및 항-CD56 mAb (BioLegend, San Diego, CA; Cat# 318328)로 표지한 다음 고정하고 투과시키고 항-IFN- $\gamma$  mAb(BioLegend, San Diego, CA, Cat# 506507)로 표지하였다. NK 세포는 살아있는 CD56<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup> 세포 상에서 게이트링한 후 유세포 분석에 의해 CD107a 및 IFN- $\gamma$ 의 발현에 대해 분석되었다.

[0236] 수용체 조합의 상대적 효능을 조사하기 위해, NKG2D 또는 CD16의 가교 및 플레이트- 결합 자극에 의한 두 수용체의 공동 가교를 수행하였다.

[0237] 제19도에 도시된 바와 같이, 항-CD16, 항-NKG2D 또는 두 단일 클론 항체의 조합을 사용한 플레이트- 결합 자극 4 시간 후에 IL-2-활성화된 NK 세포의 CD107a 및 세포내 IFN- $\gamma$ 의 발현을 분석하였다. CD16 및 NKG2D의 조합된 자극은 CD16 또는 NKG2D 단독의 개별 자극 (점선으로 표시됨)의 첨가 효과보다 더 큰 CD107a<sup>+</sup> 세포 (제19A도) 및 IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> 세포 (제19B도)의 백분율을 초래했다. 유사하게, CD16 및 NKG2D의 조합된 자극은 각각의 수용체 단독의 개별적인 첨가 효과에 비해 CD107a<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> 이중-양성 세포의 더 큰 백분율을 초래했다(제19C도). 막대 그래프는 평균 (n = 2)  $\pm$  SD를 나타내며 5명의 서로 다른 건강한 공여자를 사용한 5 개의 독립적인 실험을 나타낸다.

[0238] 실시예 8-인간 세포주에서 FAP의 발현

[0239] FAP 발현은 3개의 인간 세포주에서 확인되었다 : 골육종 환자의 정상 조직에서 유래된 LL86 섬유아세포; COLO 829 흑색종 암 세포; 및 교모세포종으로부터의 U-87 MG 상피암 세포. FAP 발현은 형광단 접합된 항-인간 FAP 항체(R&D Systems, Minneapolis, MN)로 세포를 염색하여 유세포 분석을 사용하여 측정했다.

[0240] 제35도에 도시 된 바와 같이. 항체 아이소타입 대조군과 비교하여, FAP 발현은 LL86 (제35a도), COLO 829 (제35b도) 및 U-87 MG (제35c도) 세포에서 검출되었다.

[0241] 실시예 9-FAP 발현 세포주에 대한 항-FAP 다-특이성 결합 단백질 및 항-FAP 단일 클론 항체의 결합

[0242] FAP-발현 인간 세포주, LL86, COLO 829 및 U-87MG를 사용하여 서열번호: 118(FAP-다 특이성 BP 시브로투주마바(Sibrotuzumab))과 동일한 경쇄 가변 도메인 서열과 쌍을 이룬 서열번호:114와 동일한 중쇄 가변 도메인 서열; 서열번호: 135(FAP-다-특이성 BP 4G8)와 동일한 경쇄 가변 도메인 서열과 쌍을 이룬 서열번호: 131과 동일한 중쇄 가변 도메인 서열 ; 또는 서열번호:143(FAP-다-특이성 BP 29B11)과 동일한 경쇄 가변 도메인 서열과 쌍을 이룬 서열번호:139와 동일한 중쇄 가변 도메인 서열을 포함하는 FAP 결합 부위를 갖는 다-특이성 결합 단백질의 중앙 항원 결합을 평가하였다. 동일한 FAP 결합 부위를 갖는 다-특이성 결합 단백질 또는 상응하는 단일 클론 항체 (mAb)를 희석하고 세포와 함께 배양하였다. 결합은 형광단-접합된 항-인간 IgG 2차 항체를 사용하여 검출하였다. 세포를 유세포 분석법에 의해 분석하고 인간 제조항 IgG1 염색된 대조군에 대해 표준화된 평균 형광 강도 (MFI)로서 표현되는 폴드 오버 백그라운드(FOB) 값을 얻었다.

[0243] 제36a-36c도에 도시된 바와 같이, FAP-다-특이성 BP 시브로투주마바, FAP-다-특이성 BP 4G8, FAP-다-특이성 BP 29B11 및 동일한 FAP-결합 부위를 갖는 상응하는 mAb는 FAP-발현 인간 LL86 세포(제36a도), COLO 829 세포 (제36b도) 및 U-87 MG 세포(제36c도)에 결합한다. 전체 결합 신호는 상응하는 mAb에 비해 다-특이성 결합 단백질에서 더 높았다.

[0244] 실시예 10-다-특이성 결합 단백질에 의한 FAP-발현 표적 세포의 증가된 NK 세포- 매개된 용해

[0245] 밀도 구배 원심 분리를 사용하여 인간 말초 혈액 버피 코트로부터 PBMC를 분리하였다. 분리된 PBMC를 세척하고 NK 세포 분리를 위해 준비했다. NK 세포를 마그네틱 비드로 음성 선택을 사용하여 분리하였다. NK 세포는 유세포 분석에 의해 결정된 바와 같이 >90% CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>였다. 분리된 NK 세포는 세포독성 분석에 사용하기 전에 사이토

카인이 없는 배지에서 밤새 배양되었다.

[0246] DELFIA 세포독성 분석:

[0247] FAP-발현 인간 암 세포주를 배양물로부터 수확하였다. 세포를 PBS로 세척하고, 제조업체의 지침에 따라 BATDA 시약(Perkin Elmer, Waltham, MA, Cat# AD0116)으로 표지하기 위해 성장 배지에  $10^6$  개 세포/mL로 재현탁했다. 표지 후, 세포를 HEPES 완충 식염수로 3회 세척하고 배양 배지에서  $5 \times 10^4$  세포/mL로 재현탁하고 96-웰 플레이트의 각 웰에 BATDA 표지된 세포 100  $\mu$ l를 첨가했다. 지정된 웰은 표적 세포로부터의 자발적 방출을 위해 비축되었고, 다른 모든 웰은 1% Triton-X를 첨가하여 표적 세포의 최대 용해를 위해 준비되었다.

[0248] 항-FAP 다-특이성 결합 단백질 및 동일한 FAP-결합 부위를 갖는 상응하는 mAb를 배양 배지에서 희석하였다. 50  $\mu$ l의 희석된 항-FAP mAb 또는 항-FAP 다-특이성 결합 단백질을 지정된 웰에 첨가하였다. 정제된 1차 NK 세포를 배양물로부터 수확하고 세척하고 배양 배지에서 농도 또는  $1 \times 10^5 - 2.0 \times 10^6$  세포/mL로 재현탁하였다. 50  $\mu$ l의 1차 NK 세포 현탁액을 96-웰 플레이트의 지정된 웰에 첨가하여 총 200  $\mu$ l의 배양 부피를 만들고 10 : 1의 이펙터 대 표적 세포 비율을 달성했다. 분석을 개시하기 전에 플레이트를 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 2-4 시간 동안 배양했다.

[0249] 함께 배양 후, 500X G에서 5분 동안 원심 분리하여 세포를 펠렛화하였다. 20  $\mu$ l의 배양 상청액을 깨끗한 마이크로플레이트에 옮기고 200  $\mu$ l의 실온 유로피움 용액을 각 웰에 첨가하였다. 마이크로플레이트를 빛으로부터 보호하고 플레이트 셰이커에서 250rpm에서 15분 동안 배양하였다. 마이크로플레이트는 SpectraMax i3X 기기(Molecular Devices, San Jose, CA)로 판독되었다.% 특이성 용해는 다음과같이 계산되었다:

[0250] % 특이성 용해 = [(실험적 방출 - 자발적 방출) / (최대 방출 - 자발적 방출)] x 100%

[0251] 제37a도는 FAP-다-특이성 BP 시브로투주맵, FAP 다-특이성 BP 4G8 및 FAP- 다-특이성 BP 29B11이 FAP-발현 LL86 세포에 대해 공여자 RR01612로부터 분리된 1차 인간 NK 세포의 세포독성 활성을 시뮬레이트한 것을 보여준다.

[0252] 유사하게, 제37d도는 FAP-다-특이성 BP, FAP 다-특이성 BP 4G8 및 FAP- 다-특이성 BP 29B11이 FAP-발현 LL86 세포에 대해 공여자 55109로부터 분리된 1차 인간 NK 세포의 세포독성 활성을 시뮬레이트한 것을 보여준다.

[0253] 제37b도는 FAP-다-특이성 BP 시브로투주맵, FAP 다-특이성 BP 4G8 및 FAP- 다-특이성 BP 29B11이 FAP-발현 COLO 829 세포에 대해 공여자 RR01612로부터 분리된 1차 인간 NK 세포의 세포독성 활성을 시뮬레이트한 것을 보여준다.

[0254] 제37c도는 FAP-다-특이성 BP 시브로투주맵, FAP 다-특이성 BP 4G8 및 FAP- 다-특이성 BP 29B11이 FAP-발현 U-87 MG 세포에 대해 공여자 RR01612로부터 분리된 1차 인간 NK 세포의 세포독성 활성을 시뮬레이트한 것을 보여준다.

[0255] 모든 항-FAP 다-특이성 결합 단백질은 동일한 FAP-결합 부위를 갖는 상응하는 mAb보다 인간 암 세포에 대한 1차 NK 세포 세포독성을 더 효과적으로 자극하였다.

[0256] 참조에 의한 통합

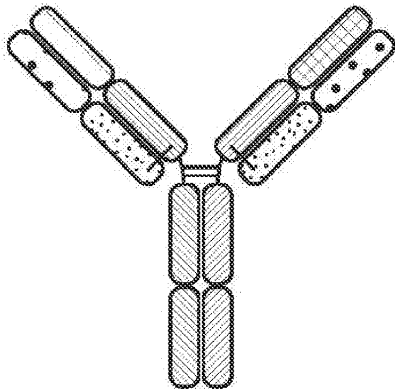
[0257] 본원에 언급된 각각의 특허 문헌 및 과학 기사의 전체 개시 내용은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

[0258] 등가물

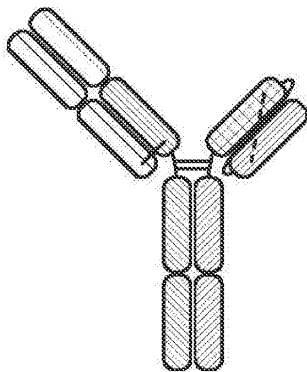
[0259] 본 발명은 그 정신 또는 본질적인 특성에서 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 실시될 수있다. 따라서, 전술한 실시예는 여기에 설명된 발명을 제한하기보다는 예시적인 모든 측면에서 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 전술한 설명보다는 첨부된 청구 범위에 의해 표시되고, 청구 범위와 동등한 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 여기에 포함되도록 의도된다.

도면

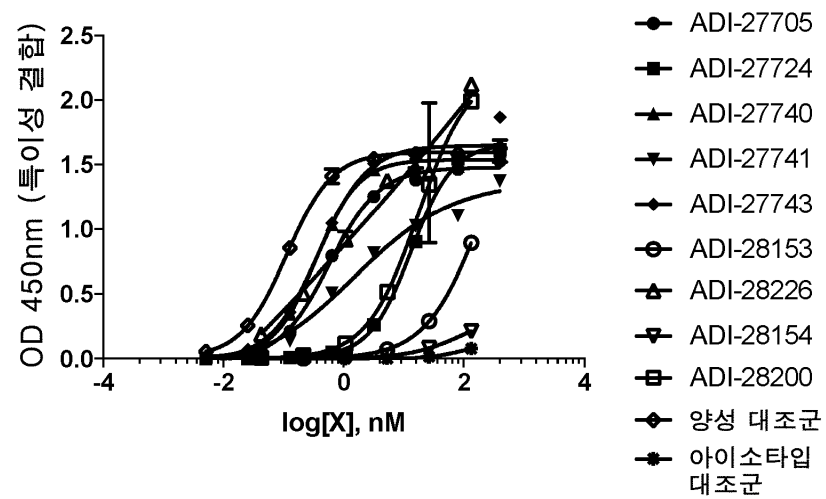
도면1



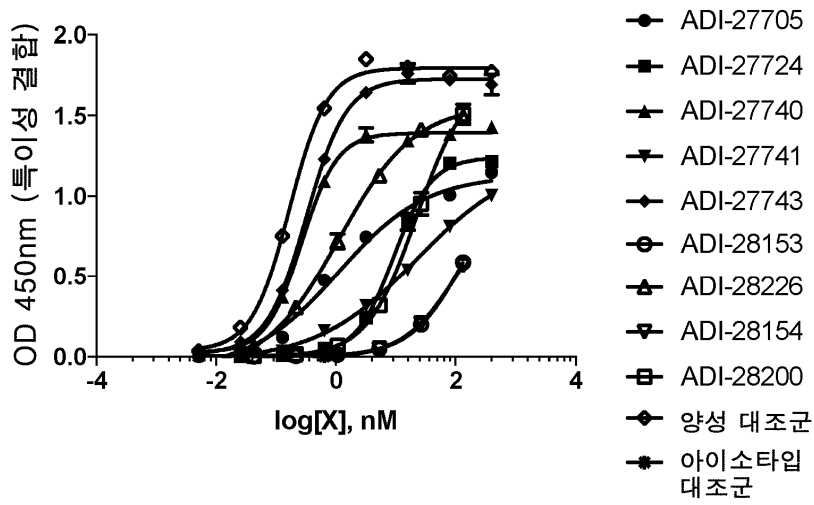
도면2



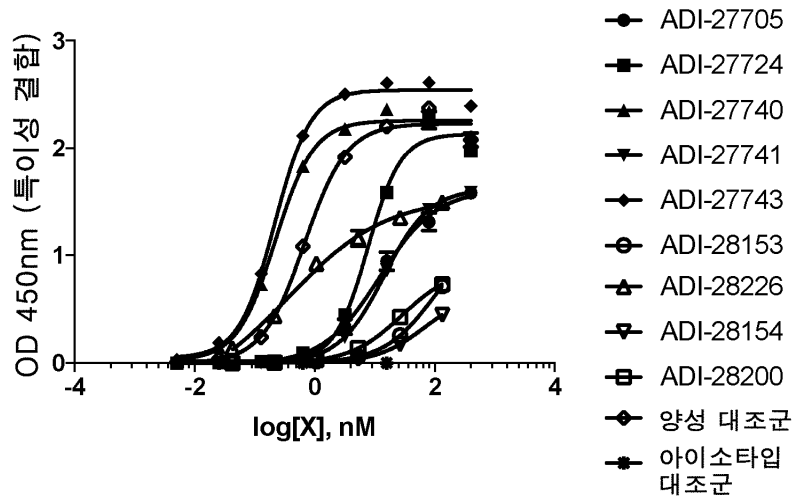
도면3



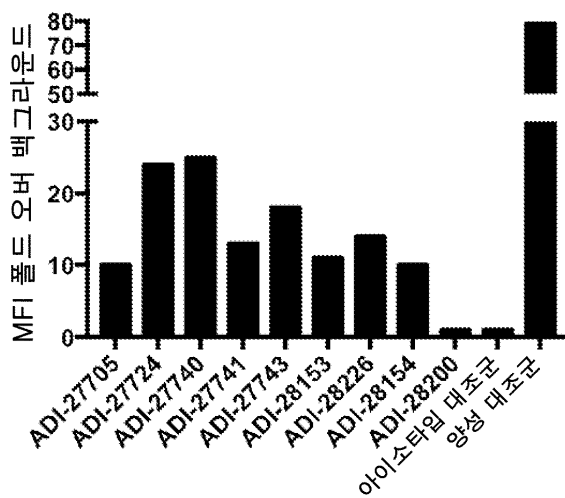
도면4



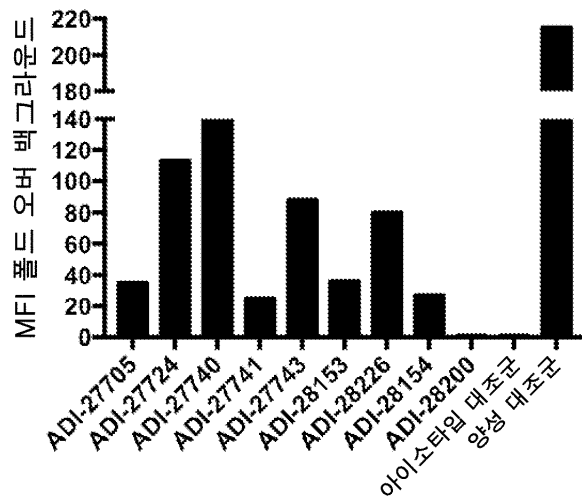
도면5



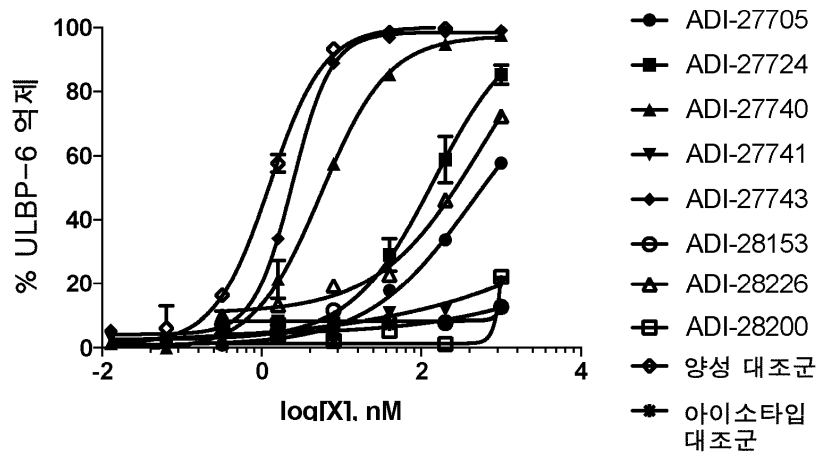
도면6



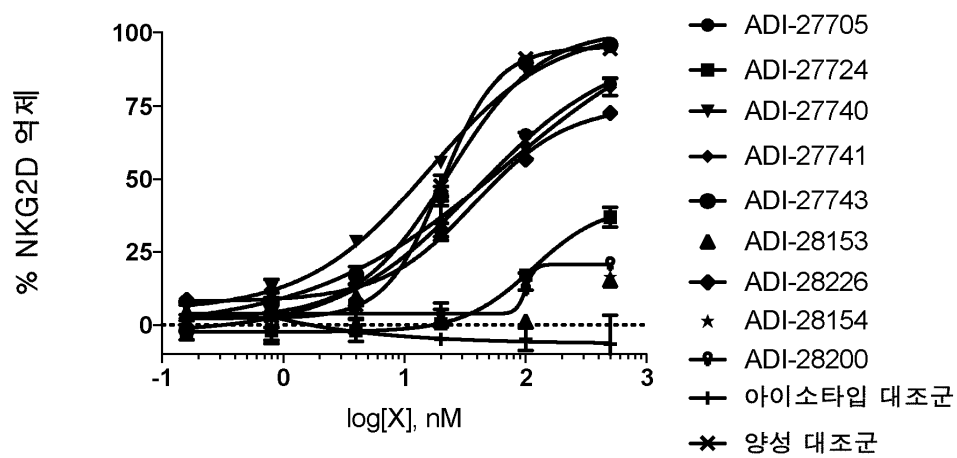
도면7



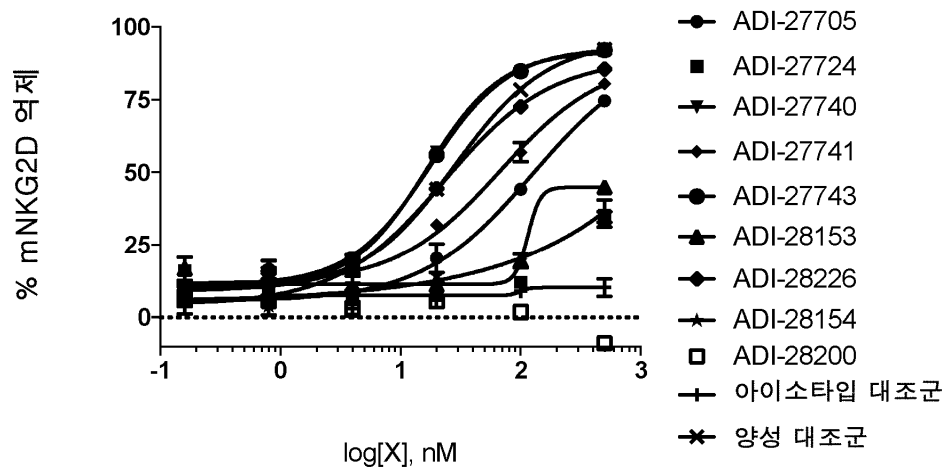
도면8



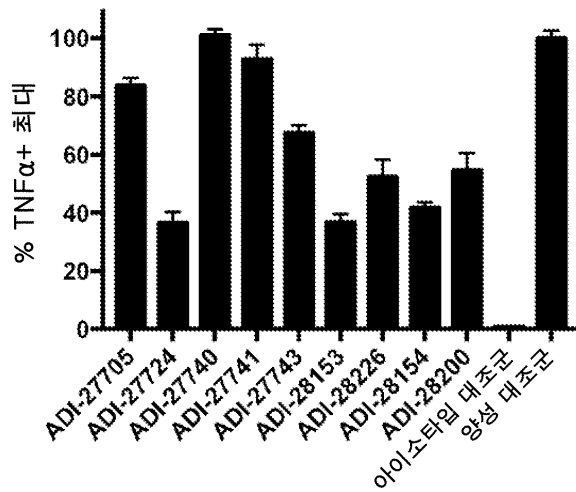
도면9



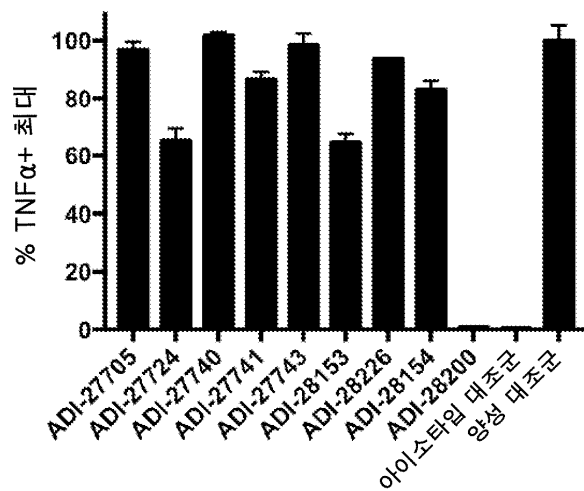
도면10



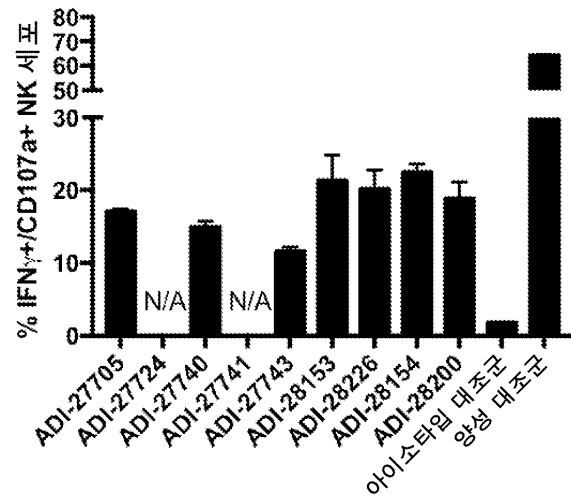
도면11



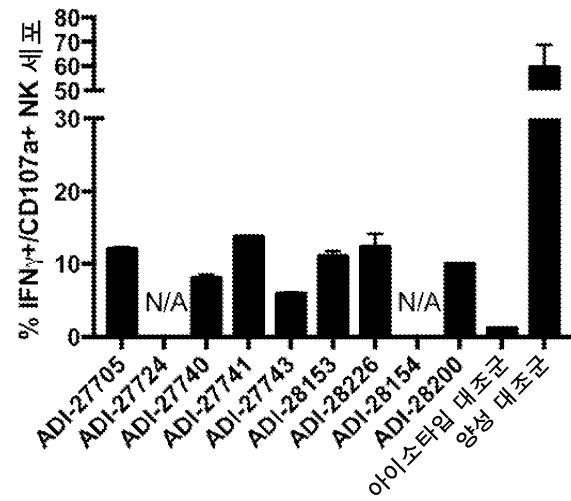
도면12



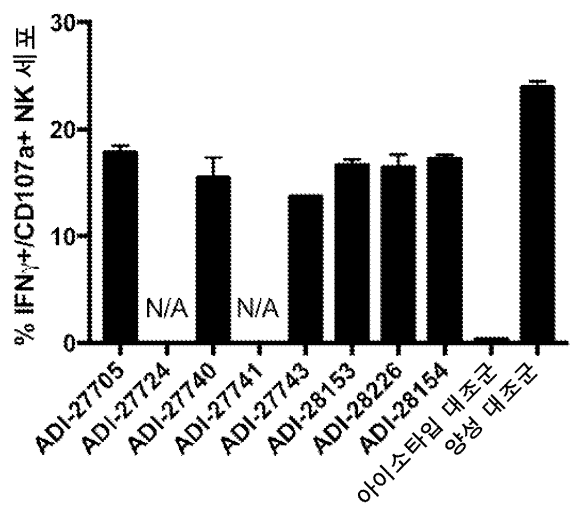
도면13



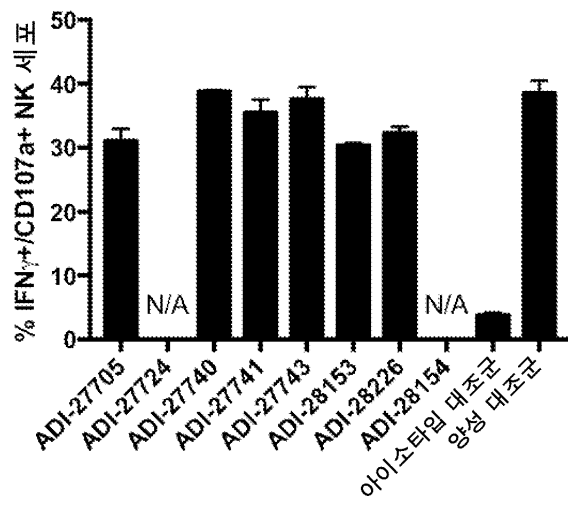
도면14



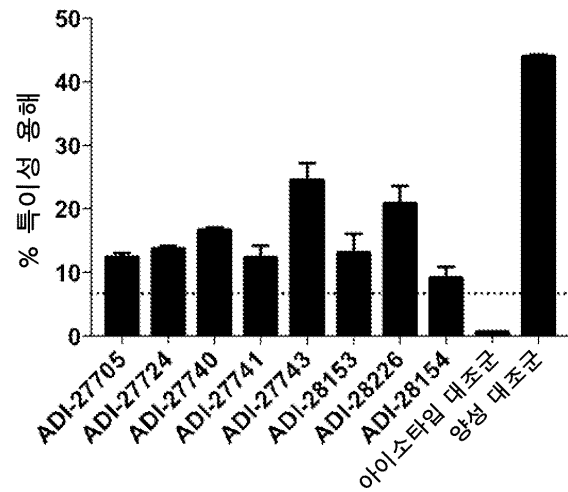
도면15



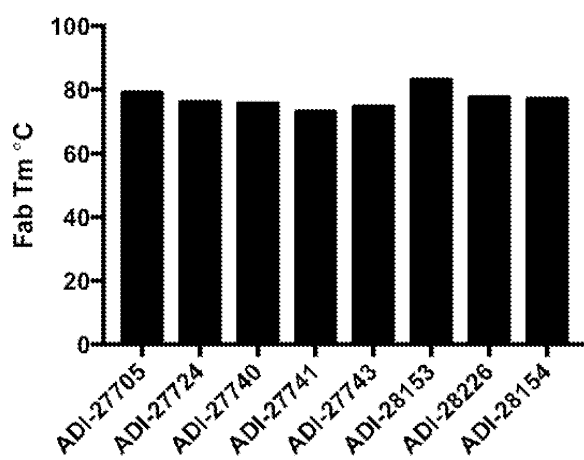
도면16



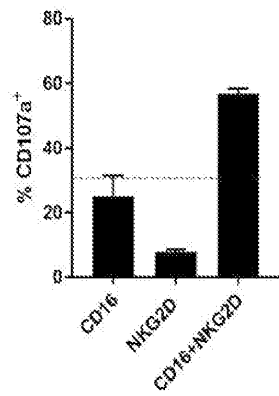
도면17



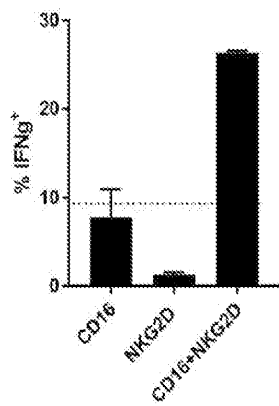
도면18



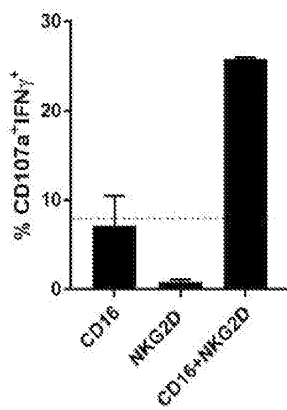
도면19a



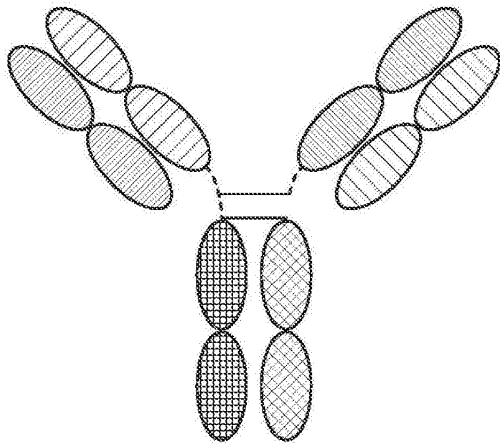
도면19b



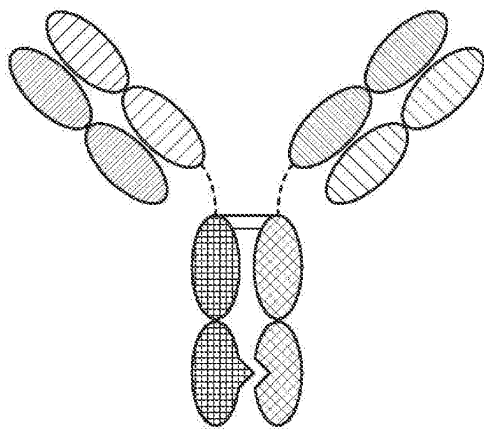
도면19c



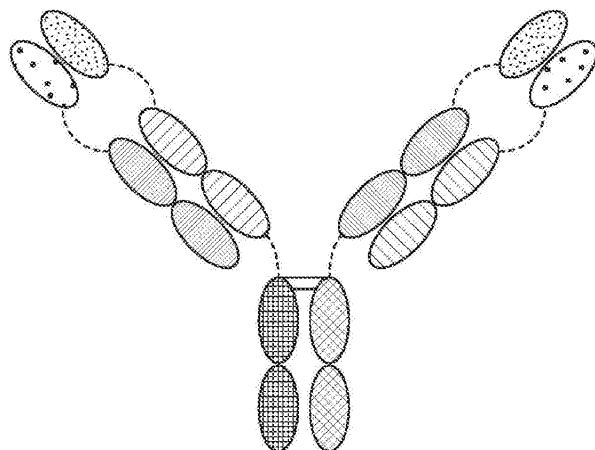
도면20



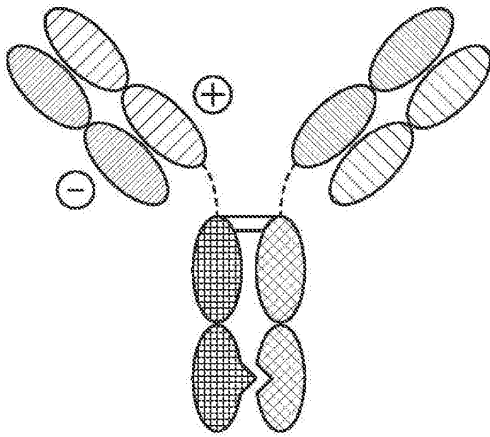
도면21



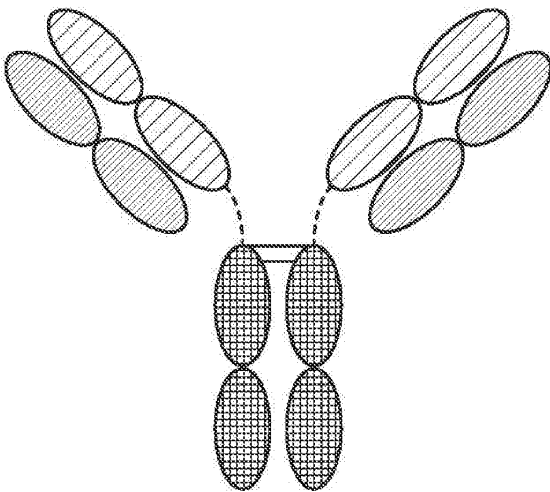
도면22



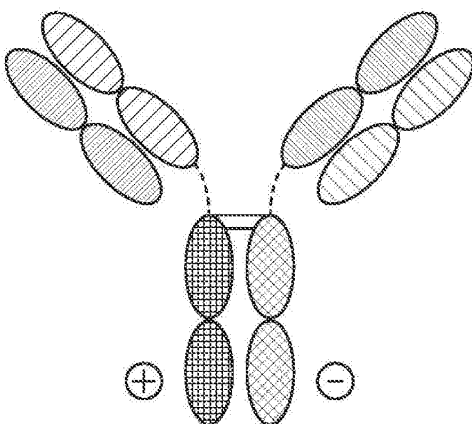
도면23



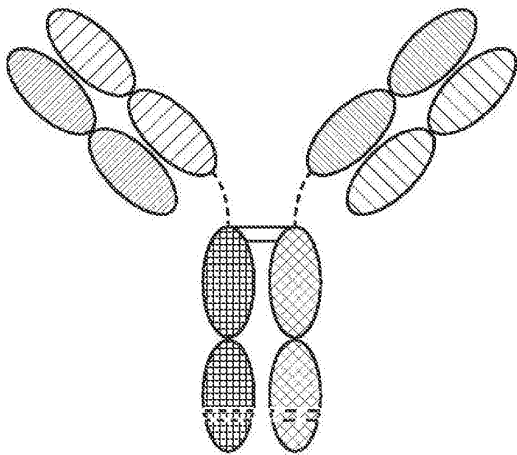
도면24



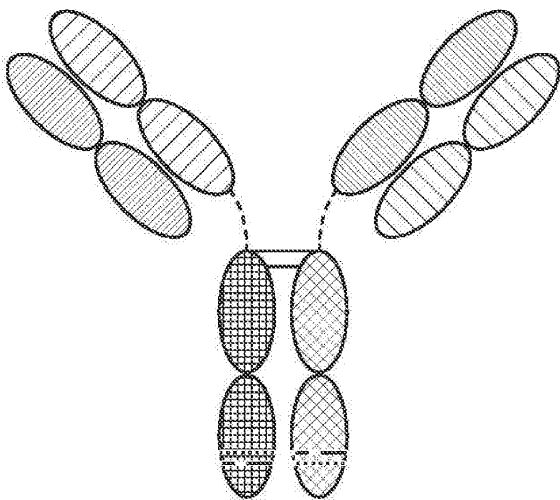
도면25



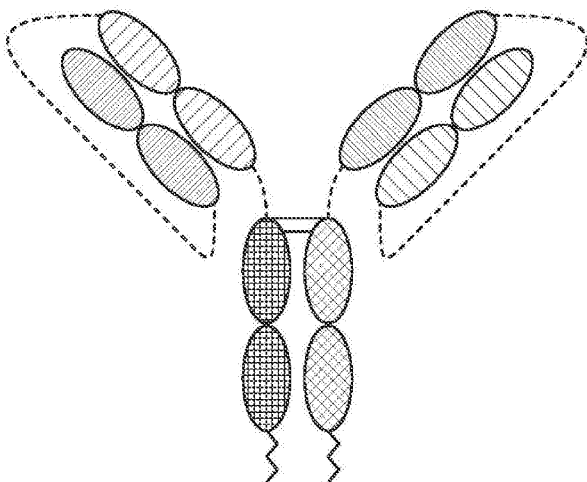
도면26



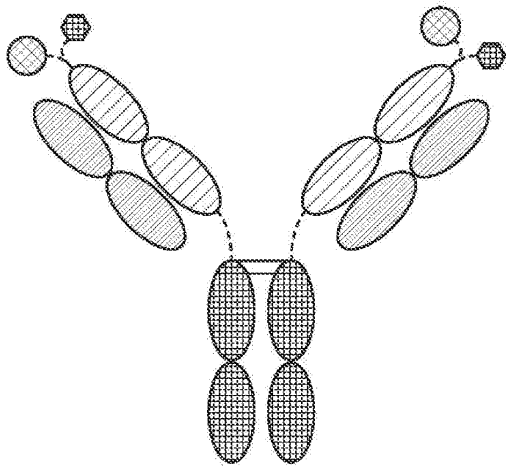
도면27



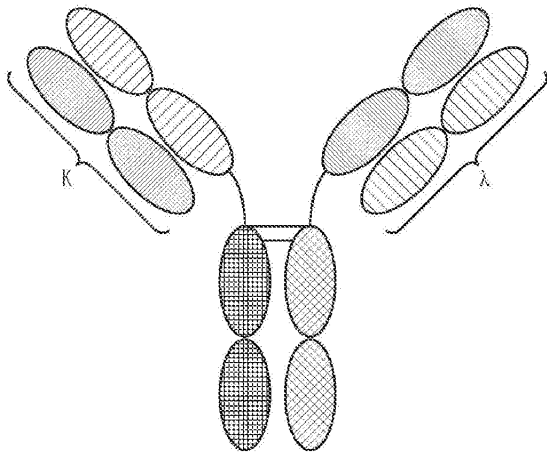
도면28



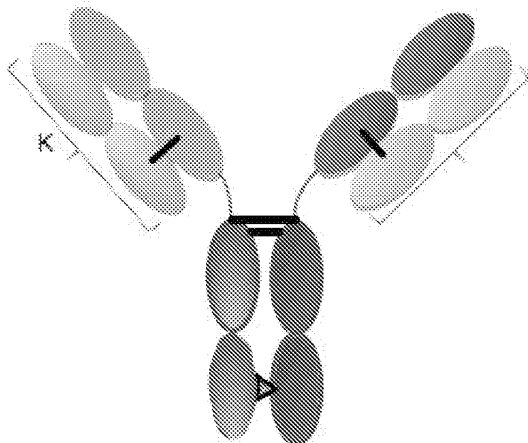
도면29



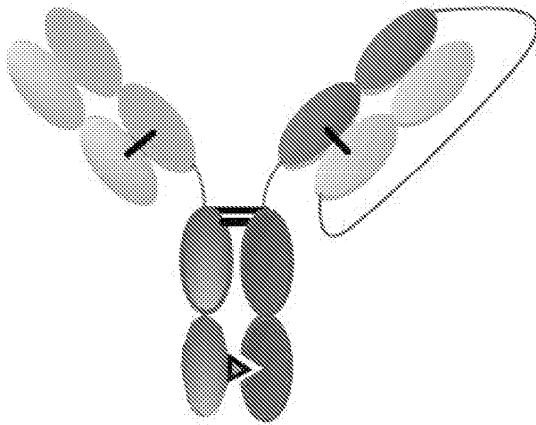
도면30a



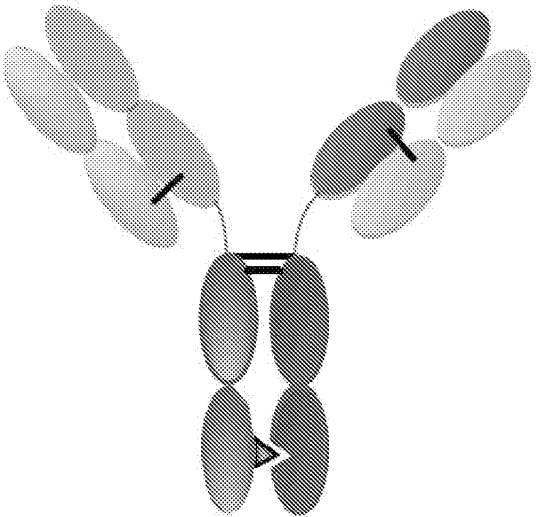
도면30b



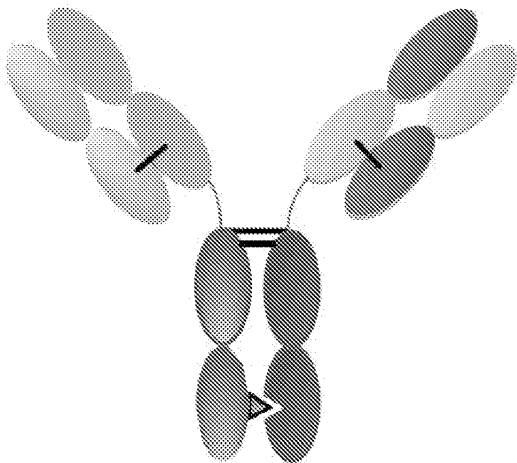
도면31



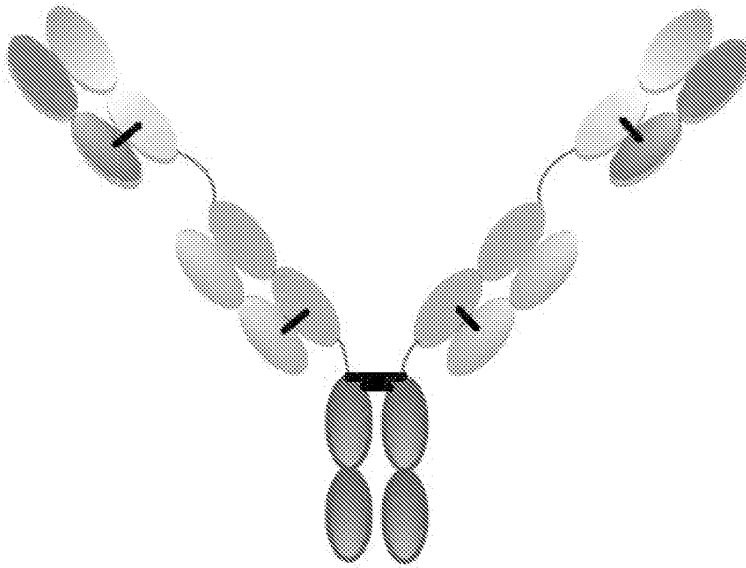
도면32



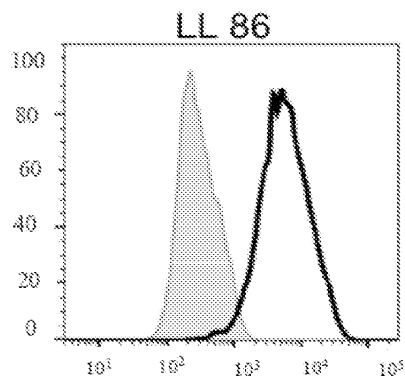
도면33



도면34

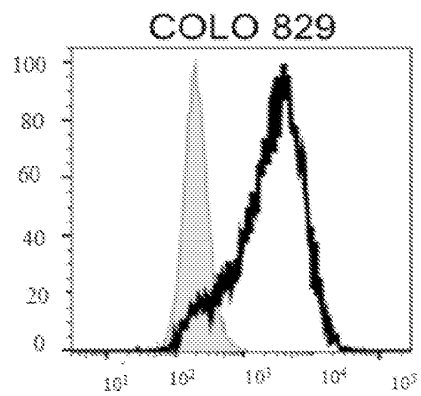


도면35a



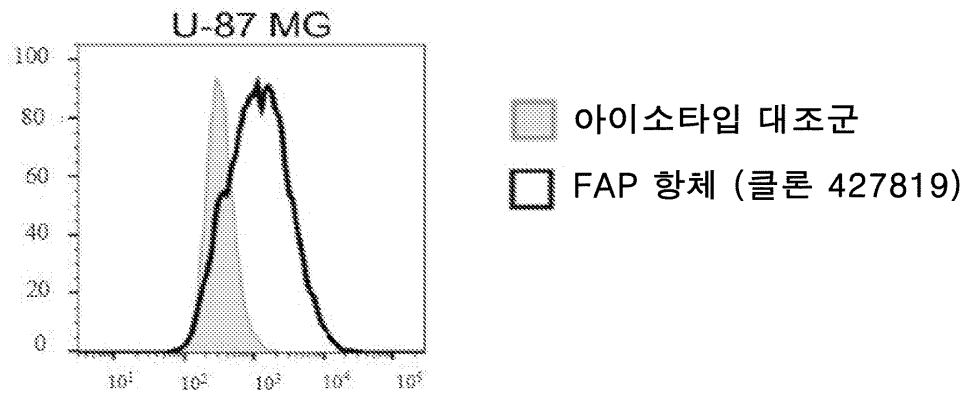
■ 아이소타입 대조군  
□ FAP 항체 (클론 427819)

도면35b

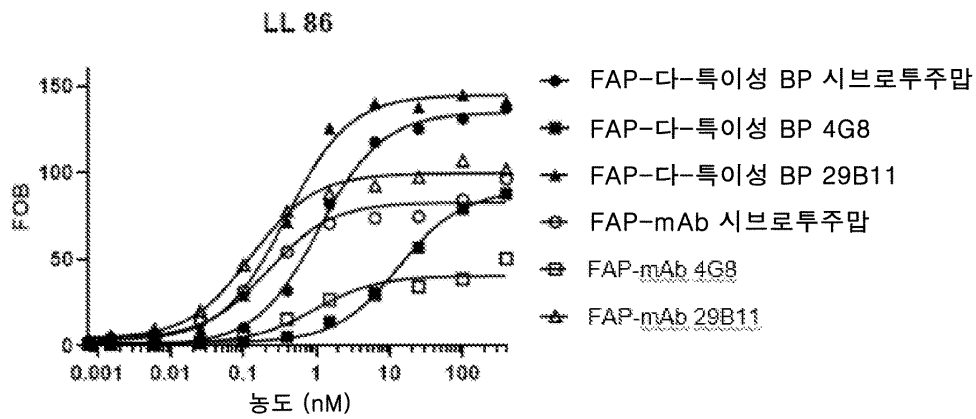


■ 아이소타입 대조군  
□ FAP 항체 (클론 427819)

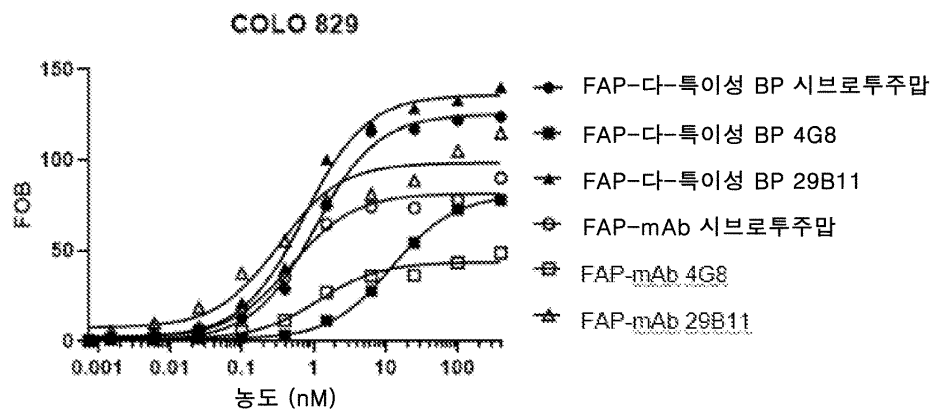
도면35c



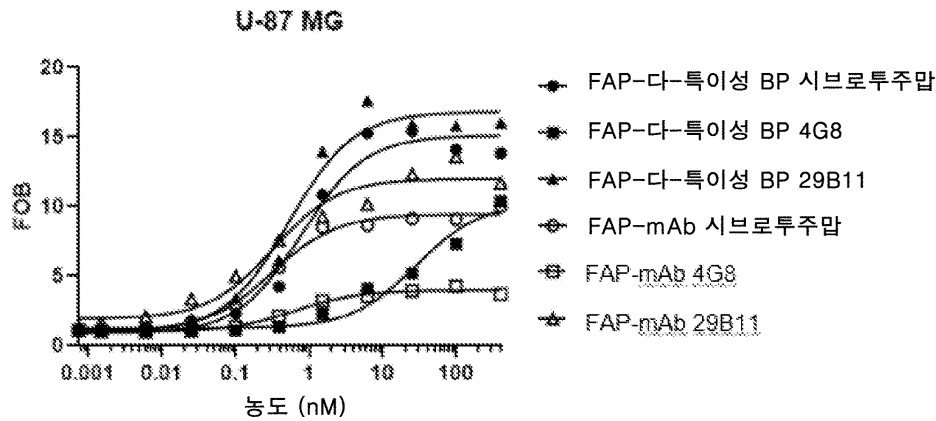
도면36a



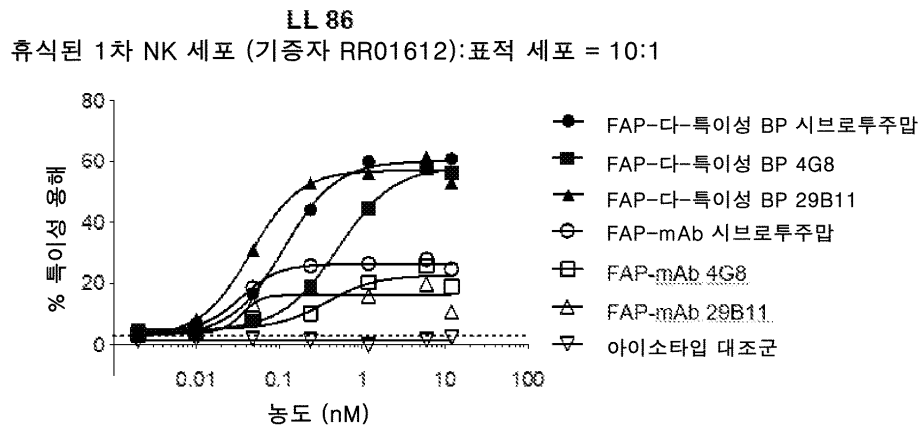
도면36b



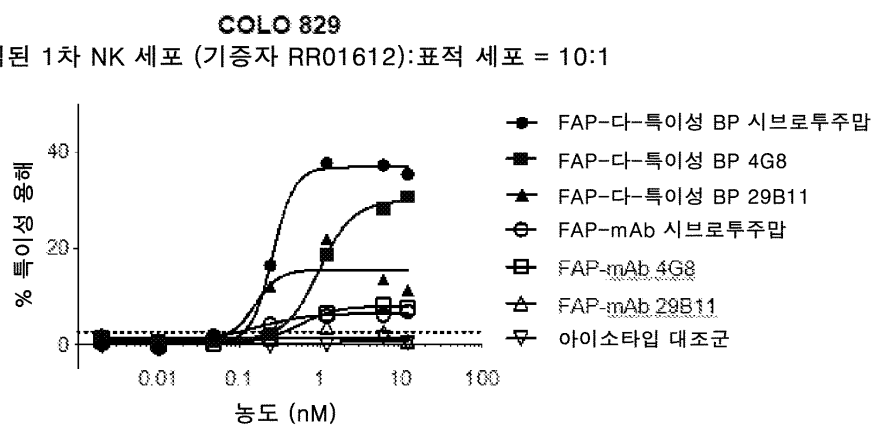
도면36c



도면37a

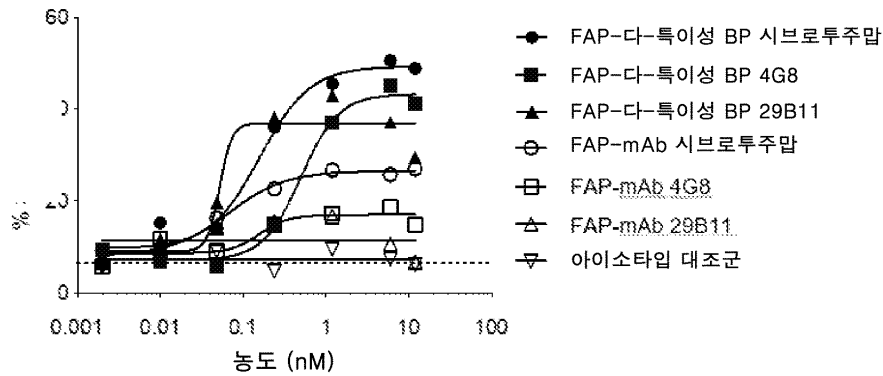


도면37b



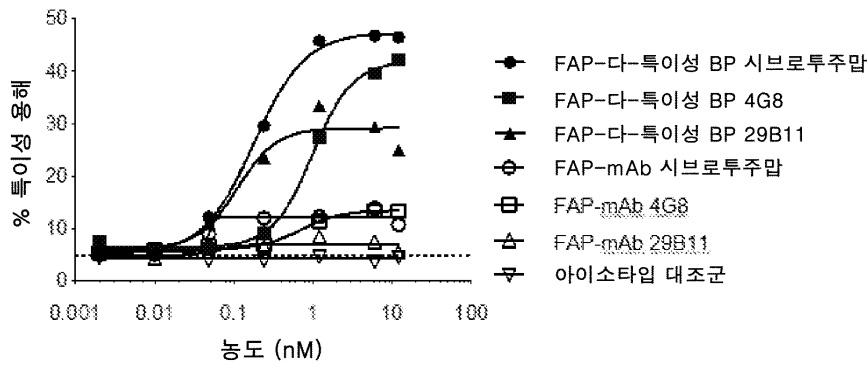
### 도면37c

**U-87 MG**  
휴식된 1차 NK 세포 (기증자 RR01612):표적 세포 = 10:1



### 도면37d

**COLO 829**  
휴식된 1차 NK 세포 (기증자 55109):표적 세포 = 10:1



### 서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

<120> PROTEIN BINDING NKG2D, CD16 AND A TUMOR-ASSOCIATED ANTIGEN

<130> DFY-056W0

<140><141><150> 62/672,299

<151> 2018-05-16

<160> 190

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80  
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Ile  
85 90 95

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

<210> 3

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 3

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

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

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

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

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

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

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

<210> 5

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

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

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

35 40 45  
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
50 55 60  
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

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

<210> 6

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 6

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

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

<210> 7

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 8

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

1 5 10 15

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

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

<210> 9

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

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

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

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 10

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 11

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 11

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

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

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

115

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

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

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

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

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

<210> 13

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 15

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

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

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

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

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

<210> 17

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

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

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

20 25 30  
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45  
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60  
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80  
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95  
Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 18

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

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

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

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

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

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

<210> 19

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

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

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

<210> 20

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 21

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
 50 55 60  
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu  
 65 70 75 80  
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95  
 Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 <210> 22  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide  
 <400> 22  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Thr  
 85 90 95  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 23

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 24

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 24

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

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

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

<210> 25

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

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

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

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

65                    70                    75                    80  
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
                   85                    90                    95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 26

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

<210> 27

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

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

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

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

115

<210> 28

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

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

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

<210> 29

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

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

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

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

<210> 30

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Tyr Ser Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 31

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

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

<210> 32

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

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

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

<210> 33

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

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

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

20 25 30  
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45  
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60  
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80  
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95  
Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

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

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

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

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

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

<210> 35

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

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

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

<210> 36

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 37

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
 50 55 60  
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu  
 65 70 75 80  
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95  
 Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

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

100 105

<210> 39

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 40

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

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

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

<210> 41

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

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

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

65                    70                    75                    80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95

Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met  
100 105 110

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

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 42

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

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

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

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

50 55 60

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110

Lys

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 43

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 44

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 45

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 45

Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 46

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 49

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45  
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60  
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
65 70 75 80  
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95  
Cys Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 50

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

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

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 52

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

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

1 5 10 15

<210> 53

<211>

> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 55

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 56

Gln Gln Phe Asp Thr Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 57

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45  
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
50 55 60

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

<210> 58

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 58

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

<210> 59

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 60

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 60

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

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

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
100 105 110

Lys

<210> 61

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

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

85 90 95  
Ala Arg Gly Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr  
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

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

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

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

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 64

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

1 5 10 15

Gly

<210> 65

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 65

Ala Arg Gly Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 66

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1                      5                      10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 67

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1                      5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 68

Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Phe Thr

1                      5

<210> 69

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 69

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

1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35                      40                      45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

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

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

<210> 70

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

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

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

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

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

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

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

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 71

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 72

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 73

Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400

> 74

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 75

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 76

Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 77

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 78

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

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

1 5 10 15

Gly

<210> 81

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

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

1 5 10

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 85

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 85

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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  
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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

<210> 86

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

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

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 89

<211>

15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1                      5                      10

<210> 91

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1                      5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg Thr

1                      5

<210> 93

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

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

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

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

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

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

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

<210> 95

&lt;211&gt; 9

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 95

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 96

&lt;211&gt; 17

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

<400> 96

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

1                      5                      10                      15

Gly

<210> 97

 $\langle 211 \rangle$ 

18

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

<400> 97

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

Gln Gln Ser Asp Asn Trp Pro Phe Thr

1 5

<210> 101

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

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

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

<210> 102

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 65  | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |     |     |     |
| Ser | Glu | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Ala | Ala | Trp | Asp | Asp | Ser | Leu |
| 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |
| Asn | Gly | Pro | Val | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |     |
| 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |

<210> 103

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Asp Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly His Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ala Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

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

85 90 95

Asn Trp Asp Asp Ala Phe Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 104

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 106

Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 107

Ala Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 108

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 109

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 109

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 110

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 110

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

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 111

Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 112

<211> 7

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 112

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 113

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 114

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 114

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 115

<

211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 115

Arg Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

1 5

<210> 116

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 116

Asn Pro Asn Asn Gly Ile

1 5

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 117

Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 118

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 118

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

100 105 110

Lys

<210> 119

<211> 14

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 119

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala

1                      5                      10

 $\langle 210 \rangle$  120

<211> 7

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

peptide

 $\langle 400 \rangle$  120

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 121

&lt;211&gt; 9

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

pept i de

<400> 121

Gln Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 122

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Phe His Pro Gly Ser Gly Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Gly Thr Gly Arg Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 123

Glu Asn Ile Ile His

1 5

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

Trp Phe His Pro Gly Ser Gly Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

His Gly Gly Thr Gly Arg Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 126

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

<210> 127

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Ala Tyr Ser Tyr Met His  
 1 5 10 15

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 128

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 129

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 130

<211> 760

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Met Lys Thr Trp Val Lys Ile Val Phe Gly Val Ala Thr Ser Ala Val

1 5 10 15

Leu Ala Leu Leu Val Met Cys Ile Val Leu Arg Pro Ser Arg Val His

20 25 30

Asn Ser Glu Glu Asn Thr Met Arg Ala Leu Thr Leu Lys Asp Ile Leu

35 40 45

Asn Gly Thr Phe Ser Tyr Lys Thr Phe Phe Pro Asn Trp Ile Ser Gly

50 55 60

Gln Glu Tyr Leu His Gln Ser Ala Asp Asn Asn Ile Val Leu Tyr Asn

65 70 75 80

Ile Glu Thr Gly Gln Ser Tyr Thr Ile Leu Ser Asn Arg Thr Met Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys Trp Ser Pro Val Gly Ser

145 150 155 160

Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile Tyr Leu Lys Gln Arg Pro

165 170 175

Gly Asp Pro Pro Phe Gln Ile Thr Phe Asn Gly Arg Glu Asn Lys Ile

180 185 190  
 Phe Asn Gly Ile Pro Asp Trp Val Tyr Glu Glu Glu Met Leu Ala Thr  
 195 200 205  
  
 Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly Lys Phe Leu Ala Tyr Ala  
 210 215 220  
 Glu Phe Asn Asp Thr Asp Ile Pro Val Ile Ala Tyr Ser Tyr Tyr Gly  
 225 230 235 240  
 Asp Glu Gln Tyr Pro Arg Thr Ile Asn Ile Pro Tyr Pro Lys Ala Gly  
 245 250 255  
 Ala Lys Asn Pro Val Val Arg Ile Phe Ile Ile Asp Thr Thr Tyr Pro  
 260 265 270  
  
 Ala Tyr Val Gly Pro Gln Glu Val Pro Val Pro Ala Met Ile Ala Ser  
 275 280 285  
 Ser Asp Tyr Tyr Phe Ser Trp Leu Thr Trp Val Thr Asp Glu Arg Val  
 290 295 300  
 Cys Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val Gln Asn Val Ser Val Leu Ser Ile  
 305 310 315 320  
 Cys Asp Phe Arg Glu Asp Trp Gln Thr Trp Asp Cys Pro Lys Thr Gln  
 325 330 335  
  
 Glu His Ile Glu Glu Ser Arg Thr Gly Trp Ala Gly Gly Phe Phe Val  
 340 345 350  
 Ser Thr Pro Val Phe Ser Tyr Asp Ala Ile Ser Tyr Tyr Lys Ile Phe  
 355 360 365  
 Ser Asp Lys Asp Gly Tyr Lys His Ile His Tyr Ile Lys Asp Thr Val  
 370 375 380  
 Glu Asn Ala Ile Gln Ile Thr Ser Gly Lys Trp Glu Ala Ile Asn Ile  
 385 390 395 400  
  
 Phe Arg Val Thr Gln Asp Ser Leu Phe Tyr Ser Ser Asn Glu Phe Glu  
 405 410 415  
 Glu Tyr Pro Gly Arg Arg Asn Ile Tyr Arg Ile Ser Ile Gly Ser Tyr  
 420 425 430

Pro Pro Ser Lys Lys Cys Val Thr Cys His Leu Arg Lys Glu Arg Cys  
435 440 445

Gln Tyr Tyr Thr Ala Ser Phe Ser Asp Tyr Ala Lys Tyr Tyr Ala Leu  
450 455 460

Val Cys Tyr Gly Pro Gly Ile Pro Ile Ser Thr Leu His Asp Gly Arg  
465 470 475 480

Thr Asp Gln Glu Ile Lys Ile Leu Glu Glu Asn Lys Glu Leu Glu Asn  
485 490 495

Ala Leu Lys Asn Ile Gln Leu Pro Lys Glu Glu Ile Lys Lys Leu Glu  
500 505 510

Val Asp Glu Ile Thr Leu Trp Tyr Lys Met Ile Leu Pro Pro Gln Phe  
515 520 525

Asp Arg Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Ile Gln Val Tyr Gly Gly Pro  
530 535 540

Cys Ser Gln Ser Val Arg Ser Val Phe Ala Val Asn Trp Ile Ser Tyr  
545 550 555 560

Leu Ala Ser Lys Glu Gly Met Val Ile Ala Leu Val Asp Gly Arg Gly  
565 570 575

Thr Ala Phe Gln Gly Asp Lys Leu Leu Tyr Ala Val Tyr Arg Lys Leu  
580 585 590

Gly Val Tyr Glu Val Glu Asp Gln Ile Thr Ala Val Arg Lys Phe Ile  
595 600 605

Glu Met Gly Phe Ile Asp Glu Lys Arg Ile Ala Ile Trp Gly Trp Ser  
610 615 620

Tyr Gly Gly Tyr Val Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ser Gly Thr Gly Leu  
625 630 635 640

Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val Ser Ser Trp Glu Tyr Tyr  
645 650 655

Ala Ser Val Tyr Thr Glu Arg Phe Met Gly Leu Pro Thr Lys Asp Asp  
660 665 670

Asn Leu Glu His Tyr Lys Asn Ser Thr Val Met Ala Arg Ala Glu Tyr

675 680 685  
Phe Arg Asn Val Asp Tyr Leu Leu Ile His Gly Thr Ala Asp Asp Asn  
690 695 700  
Val His Phe Gln Asn Ser Ala Gln Ile Ala Lys Ala Leu Val Asn Ala  
705 710 715 720

Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser Asp Gln Asn His Gly Leu  
725 730 735  
Ser Gly Leu Ser Thr Asn His Leu Tyr Thr His Met Thr His Phe Leu  
740 745 750  
Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp  
755 760

<210> 131

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 131

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 133

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

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

1 5 10

<210> 134

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr

1 5

<210> 135

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Val Ile Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 136

<

211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 136

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 137

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 138

Gln Gln Gly Gln Val Ile Pro Pro Thr

1 5

<210> 139

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 140

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 141

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 141

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

1 5 10 15

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 142

Gly Trp Phe Gly Gly Phe Asn Tyr

1 5

<210> 143

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 143

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Asn Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 144

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 144

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 145

Val Gly Ser Arg Arg Ala Thr

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 147

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

Glu Tyr Thr Ile His

1 5

<210> 148

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 149

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 149

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 150

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Met Ala Ala Ala Ala Ile Pro Ala Leu Leu Leu Cys Leu Pro Leu Leu

1 5 10 15

Phe Leu Leu Phe Gly Trp Ser Arg Ala Arg Arg Asp Asp Pro His Ser

20 25 30

Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg

35 40 45

Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr

50 55 60

Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu Leu Asp Ile Gln Leu Glu Asn

100 105 110

Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu

115 120 125

Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly Ser Trp Gln Phe Ser Ile Asp

130 135 140

Gly Gln Thr Phe Leu Leu Phe Asp Ser Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr

145 150 155 160

Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys

165 170 175

Asp Val Ala Met Ser Phe His Tyr Ile Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly

180 185 190

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

195 200 205

Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Ser Ser Gly Thr Thr Gln Leu Arg Ala

210 215 220

Thr Ala Thr Thr Leu Ile Leu Cys Cys Leu Leu Ile Ile Leu Pro Cys

225 230 235 240

Phe Ile Leu Pro Gly Ile

245

<210> 151

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 151

Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 152

Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro

1 5

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 153

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 154

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 154

Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 155

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 155

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 156

Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 157

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 158

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

Gly Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 159

<211> 5

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 160

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 160

Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 161

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 161

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 162

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 162

Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 163

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 164

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 165

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210>

> 166

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 167

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 168

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 169

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

Ala Arg Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 170

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 171

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

|                                                             |     |       |
|-------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 100                                                         | 105 | 110   |
| Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser                     |     |       |
| 115                                                         | 120 |       |
| <210> 172                                                   |     |       |
| <211> 5                                                     |     |       |
| <212> PRT                                                   |     |       |
| <213> Artificial Sequence                                   |     |       |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic    |     |       |
| peptide                                                     |     |       |
| <400> 172                                                   |     |       |
| Ser Tyr Ser Met Asn                                         |     |       |
| 1                                                           | 5   |       |
| <210> 173                                                   |     |       |
| <211> 15                                                    |     |       |
| <212> PRT                                                   |     |       |
| <213> Artificial Sequence                                   |     |       |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic    |     |       |
| peptide                                                     |     |       |
| <400> 173                                                   |     |       |
| Ala Arg Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro |     |       |
| 1                                                           | 5   | 10 15 |
| <210> 174                                                   |     |       |
| <211> 13                                                    |     |       |
| <212> PRT                                                   |     |       |
| <213> Artificial Sequence                                   |     |       |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic    |     |       |
| peptide                                                     |     |       |
| <400> 174                                                   |     |       |
| Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro         |     |       |
| 1                                                           | 5   | 10    |
| <210> 175                                                   |     |       |
| <211> 122                                                   |     |       |
| <212> PRT                                                   |     |       |

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Leu Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 176

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 177

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

Ala Arg Gly Ala Pro Leu Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 178

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

Gly Ala Pro Leu Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 179

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95  
Ala Arg Gly Ala Pro Phe Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 181

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

Ala Arg Gly Ala Pro Phe Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 182

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

Gly Ala Pro Phe Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 183

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 184

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

Ala Arg Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro  
1                    5                    10                    15

<210> 186

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 186

Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro  
1                    5                    10

<210> 187

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD\_RES

<222> (102)..(102)

<223> Met, Leu, Ile, Val, Gln or Phe

<400> 187

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

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

100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 189

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Met, Leu, Ile, Val, Gln or Phe

<400> 189

Ala Arg Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 190

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Met, Leu, Ile, Val, Gln or Phe

<400> 190

Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1

5

10