



등록특허 10-2733407



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월21일
(11) 등록번호 10-2733407
(24) 등록일자 2024년11월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7035734
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월02일
심사청구일자 2021년07월30일
- (85) 번역문제출일자 2019년12월03일
- (65) 공개번호 10-2020-0033798
- (43) 공개일자 2020년03월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/045056
- (87) 국제공개번호 WO 2019/028283
국제공개일자 2019년02월07일
- (30) 우선권주장
62/541,024 2017년08월03일 미국(US)
62/667,388 2018년05월04일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2016201388 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 45 항

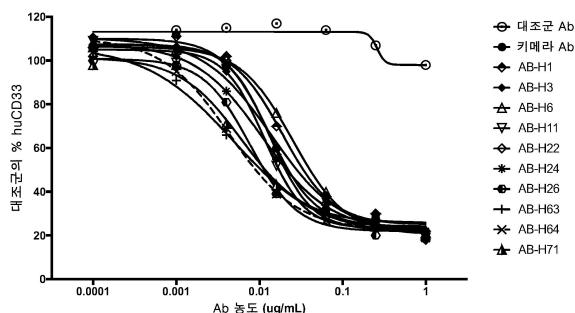
심사관 : 조경주

(54) 발명의 명칭 항-CD33 항체 및 이의 이용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 일반적으로 CD33 단백질, 예를 들면, 인간 CD33 또는 포유류 CD33 내에서 하나 이상의 에피토프를 특이적으로 결합시키고, 개선된 및/또는 향상된 작용 특성을 갖는 항체, 예를 들면, 단클론성, 키메라, 인간화된 항체, 항체 단편, 등을 포함하는 조성물, 그리고 필요로 하는 개체의 예방, 위험 저하, 또는 치료에서 그와 같은 조성물의 용도에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/77 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

로젠탈, 아르논

미국 94062 캘리포니아주 우드사이드 노르만디 레
인 150

리, 승주

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 오
이스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터 엘
엘씨 내

닐슨, 넬스 피.

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7
아디맙 엘엘씨 내

페찰, 로버트

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7
아디맙 엘엘씨 내

명세서

청구범위

청구항 1

CD33 단백질에 결합하는 항체로서, 상기 항체가 HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고,

여기서 HVR-H1이 서열번호: 105의 아미노산 서열을 포함하고, HVR-H2가 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하고, HVR-H3이 서열번호: 122의 아미노산 서열을 포함하고, HVR-L1이 서열번호: 127의 아미노산 서열을 포함하고, HVR-L2가 서열번호: 135의 아미노산 서열을 포함하고, HVR-L3이 서열번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 것인

항체.

청구항 2

제1항에 있어서,

서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는 항체.

청구항 3

제2항에 있어서,

중쇄 가변 영역이 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역이 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체.

청구항 4

제1항에 있어서, 항체가 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것인 항체.

청구항 5

제4항에 있어서, 항체가 IgG 부류의 것이고 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는 것인 항체.

청구항 6

제5항에 있어서, 항체가 IgG4 아이소타입을 갖고, 항체가 잔기 위치 228에서 S228P 아미노산 치환, 잔기 위치 234에서 F234A 아미노산 치환, 및 잔기 위치 235에서 L235A 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 상기 널버링이 EU 널버링에 따르는 것인 항체.

청구항 7

제5항에 있어서, C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 위치의 Fc 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기의 상기 널버링이 EU 또는 Kabat 널버링에 따르는 것인 항체.

청구항 8

제7항에 있어서,

Fc 영역이 위치 E430G에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 L234A, L235A, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 L234A, L235A, P331S, 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 K322A 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 P331S 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 A330S, P331S, 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 K322A, A330S, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 K322A, P331S, 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 E430G에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 A330S, P331S, 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 S267E 및 L328F에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나;

Fc 영역이 위치 C127S에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르거나; 또는

Fc 영역이 위치 E345R, E430G 및 S440Y에서 아미노산 치환을 포함하며, 상기 잔기 위치의 상기 네머링은 EU 네머링에 따르는 것인 항체.

청구항 9

제4항에 있어서, 항체가 IgG 부류의 것이고 IgG2 아이소타입을 갖는 것인 항체.

청구항 10

제1항에 있어서, CD33 단백질이 인간 수지상 세포, 인간 대식세포, 인간 단핵구, 인간 파골세포, 인간 중성구, 인간 T 세포, 인간 T 헬퍼 세포, 인간 세포독성 T 세포, 인간 과립구, 및 인간 미세아교세포로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 상에서 발현되는 것인 항체.

청구항 11

제1항에 있어서, 인간 CD33 단백질에 특이적으로 결합하는 항체.

청구항 12

제11항에 있어서, 인간 CD33, 및 SNP $rs3865444^{AC}$, SNP $rs3865444^{CC}$, SNP $rs35112940^{GG}$, SNP $rs35112940^{AA}$, SNP $rs35112940^{AG}$, SNP $rs12459419^{CC}$, SNP $rs12459419^{CT}$, SNP $rs12459419^{TT}$, 및 그의 어느 하나의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP)을 포함하는 인간 CD33의 자연 발생 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 CD33 단백질에 결합하는 항체 단편인 항체.

청구항 13

제11항에 있어서, 인간 CD33 상에서 아미노산 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하는 항체 단편인 항체.

청구항 14

제13항에 있어서, 인간 CD33, 및 SNP $rs3865444^{AC}$, SNP $rs3865444^{CC}$, SNP $rs35112940^{GG}$, SNP $rs35112940^{AA}$, SNP $rs35112940^{AG}$, SNP $rs12459419^{CC}$, SNP $rs12459419^{CT}$, SNP $rs12459419^{TT}$, 및 그의 어느 하나의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 SNP를 포함하는 인간 CD33의 자연 발생 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 CD33 단백질에 결합하는 제2 항체 단편에 가교결합되는 것인 항체.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 단편이 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, 또는 scFv 단편인 항체.

청구항 16

제1항에 있어서, 인간화된 항체, 이종특이적 항체, 단클론성 항체, 다가 항체, 접합된 항체, 또는 키메라 항체인 항체.

청구항 17

제16항에 있어서, 단클론성 항체인 항체.

청구항 18

제16항에 있어서, 제1 항원 및 제2 항원을 인식하는 이종특이적 항체이며,

여기서, 제1 항원은 CD33이고, 제2 항원은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 항체:

(a) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 혈액-뇌-장벽을 가로질러 수송을 촉진하는 항원: 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지질단백질 수용체 관련된 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, llama 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 페네트라틴, 폴리-아르기닌 웹타이드, 안지오펙 웹타이드, 및 ANG1005;

(b) 질환 유발 웹타이드 또는 단백질 및 질환 유발 핵산으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 유발 제제로서, 상기 질환 유발 웹타이드 또는 단백질은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고: 아밀로이드 베타, 올리고머 성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 이의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독틀 72), c9RAN단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅턴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이뇨 인자, 소도 아밀로이드 폴리웹타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 갤솔린, 케라토에피텔린, 시스타틴, 면역 글로불린 경체 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디웹타이드 반복체 (DPR) 웹타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 웹타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 웹타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 웹타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 웹타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 웹타이드, 그리고 질환 유발 핵산은 안티센스 GGGCCC (G2C4) 반복체-팽창 RNA인 질환 유발 제제; 및

(c) 면역 세포 상에 발현된 리간드 및/또는 단백질로서, CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, CD38, TIGIT, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR, LAG3, DR5, CD39, CD70, CD73, TREM1, TREM2, 시글렉-5, 시글렉-7, 시글렉-9, 시글렉-11, SirpA, CD47, CSF1-수용체, 및 포스파티딜세린으로 이루어진 군으로부터 선택된 리간드 및/또는 단백질.

청구항 19

제1항에 있어서, 항체가 2 nM 내지 200 pM 범위인 인간 CD33에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖고, 상기 K_D 는 BioLayer Interferometry에 의해 결정되는 것인 항체.

청구항 20

제1항에 있어서, CD33의 세포 표면 수준을 감소시키는 항체.

청구항 21

제20항에 있어서, CD33이 인간 수지상 세포의 표면 상에서 발현되는 것인 항체.

청구항 22

제20항에 있어서, 시험관내 CD33의 세포 표면 수준을 감소시키는 항체.

청구항 23

제22항에 있어서, 유동 세포분석법으로 측정된 경우, 150 pM 미만인 반 최대 효과적인 농도 (EC_{50})으로 시험관내 CD33의 세포 표면 수준을 감소시키는 항체.

청구항 24

인간 CD33 단백질에 결합하는 단클론성 항체로서, 하기를 포함하는 단클론성 항체:

서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역.

청구항 25

CD33 단백질에 결합하는 항체로서, 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.

청구항 26

CD33 단백질에 결합하는 항체로서, 하기를 포함하는 항체:

(a) 서열번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(b) 서열번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(c) 서열번호: 180의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(d) 서열번호: 201의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(e) 서열번호: 183의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

(f) 서열번호: 204의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

청구항 27

CD33 단백질에 결합하는 항체로서, 하기를 포함하는 항체:

(a) HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역 (여기서 HVR-H1이 서열번호: 105의 아미노산 서열을 포함하고, HVR-H2가 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하고, HVR-H3이 서열번호: 122의 아미노산 서열을 포함하고, HVR-L1이 서열번호: 127의 아미노산 서열을 포함하고, HVR-L2가 서열번호: 135의 아미노산 서열을 포함하고, HVR-L3이 서열번호: 146의 아미노산 서열을 포함

함);

(b) 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(c) 서열번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(d) 서열번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(e) 서열번호: 180의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(f) 서열번호: 201의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

(g) 서열번호: 183의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

(h) 서열번호: 204의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

청구항 28

인간 CD33 단백질에 결합하는 항체로서, 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.

청구항 29

제24항에 있어서, 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단클론성 항체.

청구항 30

제25항에 있어서, 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.

청구항 31

제28항에 있어서, 단클론성 항체인 항체.

청구항 32

제31항에 있어서, IgG2 아이소타입을 갖는 항체.

청구항 33

제26항에 있어서, 서열번호: 180의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체.

청구항 34

제33항에 있어서, 단클론성 항체인 항체.

청구항 35

제26항에 있어서, 서열번호: 201의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체.

청구항 36

제35항에 있어서, 단클론성 항체인 항체.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 핵산.

청구항 38

제37항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 39

제38항의 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 40

CD33에 결합하는 항체의 생산 방법이며, 상기 방법은 제39항의 세포를 배양시켜 항체가 생산되도록 하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 세포에 의해 생산된 항체를 회수하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 42

제40항의 방법에 의해 생산된, CD33에 결합하는 단리된 항체.

청구항 43

알츠하이머병, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 항체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이며, 상기 방법은 알츠하이머병, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 상기 항체를 투여하는 것을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 질환이 알츠하이머병인 약제학적 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 방법은, 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구 단백질, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독틀 72), 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초파산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이뇨 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 갤솔린, 캐라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 면역 생성물, 디펩타이드 반복체 (DPR) 웨بت아이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 웨بت아이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 웨بت아이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 웨بت아이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 웨بت아이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 웨بت아이드, 그리고 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 유발 제제에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체; 또는 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, CD38, TIGIT, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR3, DR5, CD39, CD70, CD73, LAG3, TREM1, TREM2, 시글렉-5, 시글렉-7, 시글렉-9, 시글렉-11, SirpA, CD47, CSF1-수용체, 포스파티딜 세린, 안티센스 GGCCCC (G2C4) 반복체-팽창 RNA, 및 이들의 임의의 조합로 이루어진 군으로부터 선택된 면역조절 단백질을 결합시키는 하나 이상의 항체를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본원은 2017년 8월 3일 출원된, 미국 출원 번호 62/541,024, 및 2018년 5월 4일 출원된, 미국 출원 번호 62/667,388의 이점에 주장하고, 각각의 이들은 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0003] ASCII 텍스트 파일로 서열 목록의 제출

[0004] ASCII 텍스트 파일로 하기 제출의 내용은 그 전문이 본 명세서에서 참고로 편입된다: 서열 목록 (파일명: 735022001740SEQLISTING.TXT, 기록된 날짜: 2018년 8월 2일, 크기: 185 KB)의 컴퓨터 판독가능한 형태 (CRF).

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 개시내용은 항-CD33 항체 및 상기 항체의 치료 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 시글렉-3으로서 또한 공지된, 골수성 세포 표면 항원 CD33 전구체 (CD33)은, 미성숙한 및 성숙한 골수성 세포, 수지상 세포, 및 미세아교 세포를 포함하는, 면역 및 조혈 세포에서 발현된 1형, 면역글로불린-유사, 막관통 단백질이다 (Crocker 등 (2007) *Nat Rev Immunol.* 7:255-266; McMillan and Crocker (2008) *Carbohydr Res.* 343:2050-2056; Von Gunten and Bochner (2008) *Ann NY Acad Sci.* 1143:61-82; Handgretinger 등 (1993) *Immunol Lett.* 37:223-228; 및 Hernandez-Caselles 등 (2006) *J Leukoc Biol.* 79:46-58). CD33은 Ig-유사 C2-유형 (면역글로불린-유사) 및 Ig-유사 V-유형 (면역글로불린-유사) 세포의 도메인, 뿐만 아니라 이의 세포질 도메인에서 2개의 ITIM-유사 모티프를 함유한다. CD33M으로 명명된, 더 높은 분자량 변이체, 및 Ig-유사 V-유형 도메인 (리간드-결합 부위)가 부족한 더 작은 동형체 CD33m, 그리고 V 및 C 도메인을 연결하는 디설파이드 결합을 포함하는, CD33의 3개의 대안적으로 스플라이싱된 형태 (동형체)는 확인되고 있다.

[0008] 확장된 집단 (예를 들면, 수 천의 개체)상에서 수행된 전유전체 연관성 연구 (GWAS)는 알츠하이머병 (AD)의 후기 발병에 대한 위험의 유전적 조절물질로서 CD33내 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNPs) *rs3865444^{CC}* (AKA *rs3826656*) 및 *rs3865444^{AA}*를 확인하였다. 종양학에서, CD33의 감소된 발현으로 이어지는 CD33 변이체는 소아 급성 골수성 백혈병 (AML)로부터 개선된 생존율과 관련되는 것으로 나타났다. 차도로부터 3-년 전체 생존율은, CD33의 더 낮은 전장 발현과 관련된, *rs3865444^{AA}* 변이체와 강한 연관 비평형인, 변이체 *rs35112940^{GG}*를 운반하는 것에 대하여 84%+/- 8%이다. 비-보호성 대립유전자에 대하여 차도율은 68%+/- 15%이다. 보호성 대립유전자의 담체는 또한 더 낮은 재발 위험 및 우월한 무질환 생존을 갖는다. 마찬가지로, 전장 CD33의 46% 넘게 더 낮은 발현과 관련되는, *rs12459419*의 소수의 변이체 대립유전자 (TT)에 대하여 환자 동종접합성은 변이체 CC 및 CT의 담체보다 좀더 양호한 질환 결과 (52% 대 31%)를 가질 것 같고 다른 유전자형보다 상당히 더 낮은 진단 아세포 CD33 발현을 갖는다. 이것은 항-CD33 항체 및 독성 칼리키아마이신-감마 유도체로 치료를 경험하는 환자에서 균등한 경우이다 (Mortland 등, (2013) *Clin Cancer Res.* 1-8). 전장 CD33의 발현에서 25% 초과 감소를 보여주는, *2459419^{TT}* 대립유전자의 담체, 뿐만 아니라 *rs12459419^{CT}* 대립유전자의 담체는 또한 감소된 알츠하이머병 위험을 표시한다 (Malik M. 등 (2015) *Human Molecular Genetics*, 1-14). 이것은 CD33의 감소된 발현 또는 기능성이 알츠하이머병 및 암에서 유익할 수 있다는 것을 시사한다.

[0009] 따라서, 요망되지 않는 CD33 활성과 관련된 질환, 장애, 및 병태를 치료하기 위해 치료 항-CD33 항체가 필요하다.

[0010] 특히, 특히 출원 및 공개를 포함하는, 본 명세서에서 인용된 모든 참조문헌은 이로써 그 전문이 참고로 편입된다.

[0011] 요약

[0012] 본 개시내용은 일반적으로 인간 CD33에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들면, 단클론성, 키메라, 인간화된 항체, 항체 단편, 등을 포함하는 조성물, 그리고 이와 같은 조성물의 이용 방법에 관한 것이다.

[0013]

본 개시내용의 특정 측면은, 적어도 부분적으로, 예를 들어, 인간 1차 면역 세포 상의 CD33의 세포 표면 수준 감소의 개선된 및/또는 향상된 성능을 포함하는, 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가진 예를 들면, 항-CD33 항체에 비해 개선된 및/또는 향상된 작용 특징을 가진 항-CD33 항체의 확인을 기반으로 하고/하거나, 개선된 및/또는 향상된 결합 역학을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체보다 적어도 9-배 더 적은 인간 CD33에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체보다 적어도 3-배 더 적은 인간 CD33에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체보다 적어도 3-배 더 적은 인간 CD33에 대한 K_D 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체보다 적어도 약 50% 더 적은 EC_{50} 으로 시험관내 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체보다 적어도 약 10% 더 적은 EC_{50} 으로 시험관내 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 유동 세포분석법으로 측정된 경우, 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체보다 적어도 약 10-배 더 적은 EC_{50} 으로 시험관내 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 유익하게는, 항-CD33 항체는 약 151.1 pM 내지 약 4.1 pM 범위인 반-최대 효과적인 농도 (EC_5)으로 CD33의 세포 수준을 감소시키고, 인간 세포 (예컨대 인간 1차 수지상 세포)에 결합하고, 약 8.57 nM 내지 202 pM 범위인 인간 CD33에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖는다.

[0014]

따라서, 일 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 하기를 포함하고: 식 I: $GX_1X_2X_3TDYNX_4H$ (서열번호: 152) (식 중 X_1 이 Y, A, 또는 V이고, X_2 가 T 또는 A이고, X_3 이 F, E, 또는 H이고, X_4 가 L, F, Y, 또는 N이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H1; 식 II: $FIYPX_1NX_2IX_3G$ (서열번호: 153) (식 중 X_1 이 S 또는 A이고, X_2 가 G, Q, R, 또는 V이고, X_3 이 T 또는 R이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 식 III: $SX_1VDYFDX_2$ (서열번호: 154) (식 중 X_1 이 T, D, F, 또는 S이고, X_2 가 Y, D, 또는 L이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H3; 그리고 상기 항체는 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)의 서열을 포함하는 HVR-H1, FIYPSNGITG (서열번호: 115)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 STVDYFDY (서열번호: 121)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

[0015]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 하기를 포함하고: 식 IV: $X_1X_2SQX_3VX_4X_5STYSYMH$ (서열번호: 155) (식 중 X_1 이 R 또는 K이고, X_2 가 A, G, 또는 V이고, X_3 이 S 또는 D이고, X_4 가 S, G, 또는 H이고, X_5 가 T 또는 A이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L1; 식 V: $YX_1X_2X_3X_4X_5S$ (서열번호: 156) (식 중 X_1 이 A, V, 또는 E이고, X_2 가 S, V, 또는 F이고, X_3 이 N, A, Y, 또는 F이고, X_4 가 L 또는 V이고, X_5 가 E, G, 또는 N이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 식 VI: $X_1HSX_2X_3X_4PLX_5$ (서열번호: 157) (식 중 X_1 이 Q 또는 E이고, X_2 가 W 또는 E이고, X_3 이 E 또는 A이고, X_4 가 I 또는 L이고, X_5 가 T 또는 E이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고 상기 항체는 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 HVR-L1, YASNLES (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 QHSWEIPLT (서열번호: 146)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

[0016]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및

경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 하기를 포함하고: 식 I: $GX_1X_2X_3TDYNX_4H$ (서열번호: 152) (식 중 X_1 이 Y, A, 또는 V이고, X_2 가 T 또는 A이고, X_3 이 F, E, 또는 H이고, X_4 가 L, F, Y, 또는 N이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H1; 식 II: $FIYPX_1NX_2IX_3G$ (서열번호: 153) (식 중 X_1 이 S 또는 A이고, X_2 가 G, Q, R, 또는 V이고, X_3 이 T 또는 R이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 식 III: $SX_1VDYFDX_2$ (서열번호: 154) (식 중 X_1 이 T, D, F, 또는 S이고, X_2 가 Y, D, 또는 L이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H3; 그리고 상기 경쇄 가변 영역은 하기를 포함하고: 식 IV: $X_1X_2SQX_3VX_4X_5STYSYMH$ (서열번호: 155) (식 중 X_1 이 R 또는 K이고, X_2 가 A, G, 또는 V이고, X_3 이 S 또는 D이고, X_4 가 S, G, 또는 H이고, X_5 가 T 또는 A이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L1; 식 V: $YX_1X_2X_3X_4X_5S$ (서열번호: 156) (식 중 X_1 이 A, V, 또는 E이고, X_2 가 S, V, 또는 F이고, X_3 이 N, A, Y, 또는 F이고, X_4 가 L 또는 V이고, X_5 가 E, G, 또는 N이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 식 VI: $X_1HSX_2X_3X_4PLX_5$ (서열번호: 157) (식 중 X_1 이 Q 또는 E이고, X_2 가 W 또는 E이고, X_3 이 E 또는 A이고, X_4 가 I 또는 L이고, X_5 가 T 또는 E이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L3; 그리고 상기 항체는 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)의 서열을 포함하는 HVR-H1, FIYPSNGITG (서열번호: 115)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 STVDYFDY (서열번호: 121)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 그리고 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 HVR-L1, YASNLES (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 QHSWEIPLT (서열번호: 146)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

[0017]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 것에 관한 것으로, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 (표 3A 내지 3C에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함한다.

[0018]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 (표 4A 내지 4C에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.3, AB-14.4, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, 또는 AB-64.8의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함한다.

[0019]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 (표 3A 내지 3C에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역은 (표 4A 내지 4C에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.3, AB-14.4, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, 또는 AB-64.8의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함한다.

[0020]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 그리고 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 항체는 (표 3A 내지 3C 및 4A 내지 4C에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, 또는 AB-64.8의 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-

L2, 및 HVR-L3을 포함한다.

[0021] 본 개시내용의 다른 측면은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 Kabat CDRs를 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 영역은 Kabat CDRs를 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 DYNLH (서열번호: 190)의 서열을 포함하는 CDR-H1, FIYPSNGITGYAQKFQ (서열번호: 194)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 YCARSDVD (서열번호: 191)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 CDR-L1, LLIKYAS (서열번호: 192)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 VYYCQHSWE (서열번호: 193)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 DYNLH (서열번호: 190)의 서열을 포함하는 CDR-H1, FIYPSNGITGYAQKFQ (서열번호: 194)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 YCARSDVD (서열번호: 191)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 CDR-L1, LLIKYAS (서열번호: 192)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 VYYCQHSWE (서열번호: 193)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0022] 본 개시내용의 다른 측면은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 Kabat CDRs를 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 영역은 Kabat CDRs를 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 DYNLH (서열번호: 190)의 서열을 포함하는 CDR-H1, FIYPSNRITGYAQKFQ (서열번호: 195)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 YCARSDVD (서열번호: 191)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 CDR-L1, LLIKYAS (서열번호: 192)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 VYYCQHSWE (서열번호: 193)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 DYNLH (서열번호: 190)의 서열을 포함하는 CDR-H1, FIYPSNRITGYAQKFQ (서열번호: 195)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 YCARSDVD (서열번호: 191)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 CDR-L1, LLIKYAS (서열번호: 192)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 VYYCQHSWE (서열번호: 193)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0023] 본 개시내용의 다른 측면은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 Kabat CDRs를 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 영역은 Kabat CDRs를 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 DYNLH (서열번호: 190)의 서열을 포함하는 CDR-H1, FIYPSNQITGYAQKFQ (서열번호: 196)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 YCARSDVD (서열번호: 191)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 CDR-L1, LLIKYAS (서열번호: 192)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 VYYCQHSWE (서열번호: 193)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 DYNLH (서열번호: 190)의 서열을 포함하는 CDR-H1, FIYPSNQITGYAQKFQ (서열번호: 196)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 YCARSDVD (서열번호: 191)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 CDR-L1, LLIKYAS (서열번호: 192)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 VYYCQHSWE (서열번호: 193)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0024] 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서: VH FR1은 식 VII: QVQLVQSGAEVKKPGX₁SVKX₂SCKAS (서열번호: 158) (식 중 X₁이 A 또는 S이고, X₂가 V 또는 I이다)에 따른 서열을 포함하고; VH FR2는 서열번호: 5의 서열을 포함하고; VH FR3은 식 VIII: X₁AX₂X₃X₄X₅X₆RX₇TX₈TVDX₉X₁₀X₁₁STX₁₂YMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 159) (식 중 X₁이 Y 또는 S이고, X₂가 Q 또는 E이고, X₃이 K 또는 D이고, X₄가 F 또는 D이고, X₅가 Q, F, E, 또는 T이고, X₆이 G, D, 또는 H이고, X₇이 V 또는 A이고, X₈이 M 또는 L이고, X₉가 T, N, 또는 Q이고, X₁₀이 S 또는 P이고, X₁₁이 T 또는 A이고, X₁₂가 V 또는 A이다)에 따른 서열을 포함하고; VH FR4는 식 IX: WGQGTLX₁TVSS (서열번호: 160) (식 중 X₁이 V 또는 L이다)에 따른 서열을 포함하고; 및/또는 상기 경쇄는 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서: VL FR1은 식 X: X₁IX₂X₃TQSPX₄SLX₅X₆SX₇GX₈RX₉TI₁₀C (서열번호: 161) (식 중 X₁이 D 또는 G이고, X₂가 Q 또는 V이고, X₃이 M 또는 L이고, X₄가 S 또는 D이고, X₅가 S, P, 또는 A이고, X₆이 A 또는 V이고, X₇이 V 또는 L이고, X₈이 D 또는 E이고, X₉가 V 또는 A이고, X₁₀이 T, N, 또는 D이다)에 따른 서열을 포함하고; VL FR2는 식 XI: WYQQKPGX₁X₂PKLLIK (서열번호: 162) (식 중 X₁이 K 또는 Q이고, X₂가 A 또는 P

이다)에 따른 서열을 포함하고; VL FR3은 식 XII: GVPX₁RFSGSGSGTDFLTISLQX₂EDX₃AX₄YYC (서열번호: 163) (식 중 X₁이 S 또는 D이고, X₂가 P 또는 A이고, X₃이 F, L, 또는 V이고, X₄가 T 또는 V이다)에 따른 서열을 포함하고; VL FR4는 식 XIII: FGQGTKLEIX₁ (서열번호: 164) (식 중 X₁이 K 또는 E이다)에 따른 서열을 포함한다. 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서: VH FR1은 서열번호: 2-4로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; VH FR2는 서열번호: 5의 서열을 포함하고; VH FR3은 서열번호: 6-19로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; VH FR4는 서열번호: 20-21로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; 및/또는 경쇄는 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서: VL FR1은 서열번호: 22-26으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; VL FR2는 서열번호: 27-28로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; VL FR3은 서열번호: 29-31로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; VL FR4는 서열번호: 32-33으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0025]

임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 34-72로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 77-101로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 (표 7에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 중쇄 가변 영역을 포함하고/하거나; 항체는 (표 8에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, HVR-H1은 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하고, HVR-H2는 아미노산 서열 FIYPSNRITG (서열번호: 119)를 포함하고, HVR-H3은 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하고, HVR-L1은 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)를 포함하고, HVR-L2는 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하고, HVR-L3은 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하거나; HVR-H1은 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하고, HVR-H2는 아미노산 서열 FIYPSNQITG (서열번호: 118)을 포함하고, HVR-H3은 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하고, HVR-L1은 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)를 포함하고, HVR-L2는 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하고, HVR-L3은 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함한다.

[0026]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서: 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 FIYPSNRITG (서열번호: 119)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하는 HVR-L3을 포함하거나; 상기 중쇄는 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 FIYPSNQITG (서열번호: 118)을 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)를 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0027]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 34-72로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 77-101로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 (표 7에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11,

AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 중쇄 가변 영역을 포함하고/하거나; 항체는 (표 8에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고/하거나, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하고/하거나, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함한다.

[0028]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 34, 40, 42, 52, 53, 및 73-76으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 77, 86, 및 102로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 (표 7에서 나타난 바와 같이) AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 또는 AB-H66의 중쇄 가변 영역을 포함하고/하거나; 항체는 (표 8에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 또는 AB-H66의 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0029]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 CD33에 결합을 위하여 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 항체와 경쟁한다.

[0030]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 및 AB-H66으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체로서 동일한 CD33 에피토프를 본질적으로 결합시킨다.

[0031]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 하기를 포함하고: 식 I: $GX_1X_2X_3TDYNX_4H$ (서열번호: 186) (식 중 X_1 이 Y 또는 V이고, X_2 가 T 또는 A이고, X_3 이 F, E, 또는 H이고, X_4 가 L, F, Y, 또는 N이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H1; 식 II: $FIYPX_1NX_2IX_3G$ (서열번호: 153) (식 중 X_1 이 S 또는 A이고, X_2 가 G, Q, R, 또는 V이고, X_3 이 T 또는 R이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 식 III: $SX_1VDYFDX_2$ (서열번호: 187) (식 중 X_1 이 T, D, 또는 F이고, X_2 가 Y, D, 또는 L이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H3; 그리고 상기 경쇄 가변 영역은 하기를 포함한다: 식 IV: $X_1X_2SQX_3VX_4X_5STYSYMH$ (서열번호: 188) (식 중 X_1 이 R 또는 K이고, X_2 가 A, G, 또는 V이고, X_3 이 S 또는 D이고, X_4 가 S, G, 또는 H이고, X_5 가 T이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L1; 식 V: $YX_1X_2X_3X_4X_5S$ (서열번호: 189) (식 중 X_1 이 A 또는 E이고, X_2 가 S 또는 F이고, X_3 이 N, Y, 또는 F이고, X_4 가 L 또는 V이고, X_5 가 E 또는 N이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 식 VI: $X_1HSX_2X_3X_4PLX_5$ (서열번호: 157) (식 중 X_1 이 Q 또는 E이고, X_2 가 W 또는 E이고, X_3 이 E 또는 A이고, X_4 가 I 또는 L이고, X_5 가 T 또는 E이다)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0032]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 하기를 포함하고: 서열번호: 105 및 108-114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열번호: 115-120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열번호: 121-123 및 125-126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 그리고 상기 경쇄 가변 영역은 하기를 포함한다: 서열번호: 127-128 및 130-134로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열번호: 135 및 140-145로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열번호: 146-151로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0033]

임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서: VH FR1은 식 VII: QVQLVQSGAEVKKPGX₁SVKX₂SCKAS (서열번호: 158) (식 중 X₁이 A 또는 S이고, X₂가 V 또는 I이다)에 따른 서열을 포함하고; VH FR2는 서열번호: 5의 서열을 포함하고; VH FR3은 식 VIII: X₁AX₂X₃X₄X₅X₆RX₇TX₈TVDX₉X₁₀X₁₁STX₁₂YMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 159) (식 중 X₁이 Y 또는 S이고, X₂가 Q 또는 E이고, X₃이 K 또는 D이고, X₄가 F 또는 D이고, X₅가 Q, F, E, 또는 T이고, X₆이 G, D, 또는 H이고, X₇이 V 또는 A이고, X₈이 M 또는 L이고, X₉가 T, N, 또는 Q이고, X₁₀이 S 또는 P이고, X₁₁이 T 또는 A이고, X₁₂가 V 또는 A이다)에 따른 서열을 포함하고; VH FR4는 식 IX: WGQGTLX₁TVSS (서열번호: 160) (식 중 X₁이 V 또는 L이다)에 따른 서열을 포함하고; 및/또는 경쇄는 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서: VL FR1은 식 X: X₁IX₂X₃TQSPX₄SLX₅X₆SX₇GX₈RX₉TIX₁₀C (서열번호: 161) (식 중 X₁이 D 또는 G이고, X₂가 Q 또는 V이고, X₃이 M 또는 L이고, X₄가 S 또는 D이고, X₅가 S, P, 또는 A이고, X₆이 A 또는 V이고, X₇이 V 또는 L이고, X₈이 D 또는 E이고, X₉가 V 또는 A이고, X₁₀이 T, N, 또는 D이다)에 따른 서열을 포함하고; VL FR2는 식 XI: WYQQKPGX₁X₂PKLLIK (서열번호: 162) (식 중 X₁이 K 또는 Q이고, X₂가 A 또는 P이다)에 따른 서열을 포함하고; VL FR3은 식 XII: GVPX₁RFSGSGSGTDFTLTISSLQX₂EDX₃AX₄YYC (서열번호: 163) (식 중 X₁이 S 또는 D이고, X₂가 P 또는 A이고, X₃이 F, L, 또는 V이고, X₄가 T 또는 V이다)에 따른 서열을 포함하고; VL FR4는 식 XIII: FGQGTKLEIX₁ (서열번호: 164) (식 중 X₁이 K 또는 E이다)에 따른 서열을 포함한다.

[0034]

임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서: VH FR1은 서열번호: 2-4로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; VH FR2는 서열번호: 5의 서열을 포함하고; VH FR3은 서열번호: 6-19로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; VH FR4는 서열번호: 20-21로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; 및/또는 경쇄는 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서: VL FR1은 서열번호: 22-26으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; VL FR2는 서열번호: 27-28로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; VL FR3은 서열번호: 29-31로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; VL FR4는 서열번호: 32-33으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 12-15로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 VH FR3을 포함한다.

[0035]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 38 및 40-72로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 86-101로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0036]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 서열번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역

역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0037]

임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG 부류의 것이고 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG4 아이소타입을 갖고, 여기서 항체는 잔기 위치 228에서 S228P 아미노산 치환, 잔기 위치 234에서 F234A 아미노산 치환, 및 잔기 위치 235에서 L235A 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, 항체는 하기: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 위치의 Fc 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 또는 Kabat 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 L243A, L235A, 및 P331A에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. Fc 영역은 위치 K322A 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. Fc 영역은 위치 P331S 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. Fc 영역은 위치 A330S, P331S, 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. Fc 영역은 위치 K322A, A330S, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. Fc 영역은 위치 E430G에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. Fc 영역은 위치 A330S, P331S, 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. Fc 영역은 위치 S267E 및 L328F에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. Fc 영역은 위치 C127S에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 또는 Fc 영역은 위치 E345R, E430G 및 S440Y에서 아미노산 치환을 포함하거나, 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 또는 Fc 영역은 위치 L243A, L235A, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함한다. 여기서 잔기 위치의 상기 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.

[0038]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 180의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 181의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 183의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 199의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 200의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관

한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 201의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 204의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CD33 단백질에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 서열번호: 205의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0039] 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, CD33 단백질은 포유류 단백질 또는 인간 단백질이다. 일부 구현예에서, CD33 단백질은 야생형 단백질이다. 일부 구현예에서, CD33 단백질은 천연 발생 변이체이다. 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, CD33 단백질은 인간 수지상 세포, 인간 대식세포, 인간 단핵구, 인간 파골세포, 인간 중성구, 인간 T 세포, 인간 T 헬퍼 세포, 인간 세포독성 T 세포, 인간 과립구, 및 인간 미세아교세포로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세포 상에서 발현된다.

[0040] 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 인간 CD33 단백질에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 CD33 단백질에 결합하고, 또 다른 종으로부터 CD33 오쏘로그 또는 동족체와 교차-반응하지 않는다. 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 인간 CD33 또는 포유동물 CD33 단백질 상에서 아미노산 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하는 항체 단편이다. 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 인간 CD33, 인간 CD33의 천연 발생 변이체, 및 인간 CD33의 질환 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 단백질에 결합하는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 인간 CD33, 인간 CD33의 천연 발생 변이체, 및 인간 CD33의 질환 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 단백질에 결합하는 제2 항체 단편에 가교결합된다. 일부 구현예에서, 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, 또는 scFv 단편이다.

[0041] 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 인간화된 항체, 이중특이적 항체, 단클론성 항체, 다가 항체, 접합된 항체, 또는 키메라 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 단클론성 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 제1 항원 및 제2 항원을 인식하는 이중특이적 항체이다. 일부 구현예에서, 제1 항원은 CD33이고 상기 제2 항원은 하기이다: 혈액-뇌-장벽을 가로질러 수송을 촉진하는 항원; 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 혈액-뇌-장벽을 가로질러 수송을 촉진하는 항원: 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지질단백질 수용체 관련된 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, llama 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 폐네트라틴, 폴리-아르기닌 웹타이드, 안지오펩 웹타이드, 및 ANG1005; 질환 유발 웹타이드 또는 단백질 및 질환 유발 핵산으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 유발 제제로서, 상기 질환 유발 웹타이드 또는 단백질은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고: 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 이의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독틀 72), c9RAN단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅턴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이뇨 인자, 소도 아밀로이드 폴리웹타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 젤솔린, 케라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디웹타이드 반복체 (DPR) 웹타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 웹타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 웹타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 웹타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 웹타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 웹타이드, 그리고 질환 유발 핵산은 안티센스 GGCCCC (G2C4) 반복체-팽창 RNA임; 면역 세포 상에 발현된 리간드 및/또는 단백질로서, CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, CD38, TIGIT, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR, LAG3, DR5, CD39, CD70, CD73, TREM1, TREM2, 시글렉-5, 시글렉-7, 시글렉-9, 시글렉-11, SirpA, CD47, CSF1-수용체, 및 포스파티딜세린으로 이루어진 군으로부터 선택된 상기 리간드 및/또는 단백질; 및 하나 이상의 종양 세포 상에서 발현되는 단백질, 지질, 다당류, 또는 당지질.

[0042] 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 유발 제제에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체와 함께 사용된다: 질환 유발 웹타이드, 질환 유발 단백질, 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구 단백질 또는 이의 단편,

타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독틀 72), 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅턴, 칼시토닌, 초파산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이뇨 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 갤솔린, 케라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩타이드 반복체 (DPR) 펩타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩타이드, 그리고 이들의 임의의 조합; 또는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 면역조절 단백질을 결합시키는 하나 이상의 항체: CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, CD38, TIGIT, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR3, DR5, CD39, CD70, CD73, LAG3, TREM1, TREM2, 시글렉-5, 시글렉-7, 시글렉-9, 시글렉-11, SirpA, CD47, CSF1-수용체, 포스파티딜 세린, 질환 유발 핵산, 안티센스 GGCCCC (G2C4) 반복체-팽창 RNA, 및 이들의 임의의 조합.

[0043]

임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체보다 적어도 4-배 더 적은; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체보다 적어도 1-배 더 적은; 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체보다 적어도 1-배 더 적은 인간 CD33에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖고, 상기 K_D 는 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된다. 임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 약 2 nM 내지 약 200 pM, 또는 약 200 pM 미만 범위인 인간 CD33에 대한 해리 상수 (K_D)를 갖고, 상기 K_D 는 BioLayer Interferometry에 의해 결정된다.

[0044]

임의의 선행 구현예와 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, CD33은 인간 수지상 세포의 표면에서 발현된다. 일부 구현예에서, 항체는 시험관내 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항체는, 유동 세포분석법에 의해 측정된 경우, 150 pM 미만인 반 최대 효과적인 농도 (EC_{50})로 시험관내 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항체는, 유동 세포분석법에 의해 측정된 경우, 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체보다 적어도 50% 더 적은; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체보다 적어도 10% 더 적은; 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체보다 적어도 10% 더 적은; 또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체보다 적어도 10-배 더 적은 EC_{50} 으로 시험관내 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킨다.

[0045]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 핵산에 관한 것이다.

[0046]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 벡터는 발현 벡터 및/또는 디스플레이 벡터이다.

[0047]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 핵산 또는 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포에 관한 것이다.

[0048]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 항체가 생산되도록 본 명세서에 기재된 임의의 숙주 세포를 배양시키는 단계를 포함하는 CD33에 결합하는 항체의 생산 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 세포에 의해 생산된 항체를 회수하는 단계를 추가로 포함한다.

[0049]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 의해 생산된 항체에 관한 것이다.

[0050]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 약제의 제조를 위한 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 이용에 관한 것이다.

[0051]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은, 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 치료적 유효성을 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 타우병증 질환, 감염증, 및 암의 예방, 위험 감소, 또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 손상은 암이다. 일부 구현예에서, 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신세포 암, 신우요관 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 및 다발성 골수종. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상의 예방, 위험 저하, 또는 치료에 유용한 약제의 제조를 위한 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 이용에 관한 것이다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 타우증병 질환, 감염증, 및 암. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 손상은 암이다. 일부 구현예에서, 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신세포 암, 신우요관 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 및 다발성 골수종.

도면의 간단한 설명

[0052]

도 1은 인간화된 CD33 항체로 치료 후 1차 인간 단핵구-유래된 수지상 세포의 표면에서 CD33 수준을 측정하는 유동 세포분석법 검정으로부터 결과를 묘사한다.

도 2는 친화도 성숙된 CD33 항체의 상이한 농도로 인큐베이션 후 1차 인간 단핵구-유래된 수지상 세포의 표면에서 CD33 수준을 측정하는 유동 세포분석법 결과를 묘사한다.

도 3은 리간드-차단 검정으로부터 결과를 묘사하고, 여기에서 CD33용 시알산 리간드를 함유하는 적혈구는 CD33 항체의 상이한 농도의 존재 하에서 CD33에 결합하기 위한 그들의 능력에 대하여 평가된다.

도 4는 상이한 Fc 영역을 함유하는 CD33 항체의 상이한 농도로 치료후 1차 인간 단핵구-유래된 수지상 세포의 표면에서 CD33 수준을 측정하는 유동 세포분석법 검정으로부터 결과를 묘사한다.

도 5는 CD33 항체로 주사된 인간화된 NSG 마우스내 huCD45⁺ huCD14⁺ 세포의 표면에서 인간 CD33 수준을 측정하는 유동 세포분석법 결과를 묘사한다.

도 6A는 CD33 항체로 주사되었던 인간 CD33에 대한 유전자이식 마우스내 순환하는 CD11b⁺Gr1⁺ 세포의 표면에서 인간 CD33 수준을 측정하는 유동 세포분석법 결과를 묘사한다. 도 6B는 CD33 항체로 유전자이식 주사된 인간 CD33 유전자이식 마우스내 또는 혈액내 CD11b⁺Gr1⁺ 세포의 표면에서 인간 CD33 수준을 측정하는 유동 세포분석법 검정으로부터 결과를 묘사한다.

도 7은 CD33 항체의 ADCC 활성을 측정하기 위한 검정으로부터 결과를 묘사한다.

도 8은 CD33 항체의 존재 하에서 CDC 검정으로부터 결과를 묘사한다.

도 9는 CD33 항체의 상이한 농도로 치료후 인간 CD33 및 인간 시글렉-7에 대한 유전자이식 마우스내 세포의 표면에서 인간 CD33 및 인간 시글렉-7 수준을 측정하는 유동 세포분석법 결과를 묘사한다. 도 9A는 미세아교세포의 표면에서 인간 CD33 수준을 묘사하고, 도 9B는 미세아교세포의 표면에서 인간 시글렉-7 수준을 묘사하고, 도 9C는 순환하는 호중구의 표면에서 인간 CD33 수준을 묘사하고, 도 9D는 순환하는 단핵구의 표면에서 인간 CD33 수준을 묘사한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053]

상세한 설명

[0054]

일반적인 기술

[0055]

본 명세서에서 기재되거나 언급된 기술 및 절차는 일반적으로 잘 이해되고, 종래 기술의 숙련가에 의한 종래의 방법론, 예를 들면, 하기에서 기재된 널리 이용된 방법론을 사용하여 통상적으로 이용된다: Sambrook 등, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, 등 eds., (2003)); series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.); *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames

and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis 등, eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan 등, eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); 및 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita 등, eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

[0056] 정의

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "예방하는"은 한 개체의 특정 질환, 장애 또는 병태의 발병 또는 재발과 관련하여 예방(prophylaxis)을 제공하는 것을 포함한다. 한 개체는 특정 질환, 장애 또는 병태의 경향이 있거나, 특정 질환, 장애 또는 병태에 민감하거나, 또는 그와 같은 질환, 장애 또는 병태를 발생할 위험이 있을 수 있지만, 상기 질환, 장애 또는 병태로 아직 진단되지 않았다.

본 명세서에 사용된 바와 같이, 특정 질환, 장애 또는 병태를 발생할 "위험이 있는" 개체는 본 명세서에 기재된 치료법에 앞서 감지될 수 있는 질환 또는 질환의 증상이 있거나 없을 수 있고, 질환 또는 질환의 증상이 보이거나 보이지 않을 수도 있다. "위험이 있는"이란, 종래 기술에 알려진 바와 같이, 한 개체가 특정 질환, 장애 또는 병태의 전개와 상관관계가 있는 측정가능 매개변수들인, 하나 이상의 위험 인자를 갖는다는 것을 의미한다. 하나 이상의 이들 위험 인자를 갖는 개체는 하나 이상의 이들 위험 인자를 갖지 않는 개체보다 특정 질환, 장애 또는 병태가 발생할 확률이 더 높다.

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 임상 병리의 과정 동안 치료받는 중인 개체의 자연적인 경과를 변경시키도록 고안된 임상적 개입을 지칭한다. 치료의 바람직한 효과에는 특정 질환, 장애 또는 병태의 진행률의 감소, 병리적 상태의 완화 또는 경감 및 차도 또는 예후의 향상이 포함된다. 개체는, 예를 들어, 특정 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상이 완화되거나 또는 제거된 경우, 성공적으로 "치료된 것"이다.

"유효량"이란 치료 차원 또는 예방 차원의 바람직한 결과를 달성하기 위해 적어도 효과적인 양, 필요한 복용량 및 기간을 지칭한다. 유효량은 1회 이상의 투여로 제공될 수 있다. 본 명세서에서 유효량은 해당 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자, 그리고 상기 개체에서 바람직한 반응을 초래하는 치료 능력에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 또한 상기 치료의 임의의 유독성 또는 유해한 영향을 치료 차원의 이로운 효과가 능가하는 양이다. 예방용의 경우, 이로운 또는 바람직한 결과에는, 생화학적, 조직학적 및/또는 행동학적 증상, 이의 합병증 및 상기 질환의 발생 중에 나타나는 중간 병리학적 표현형을 포함하는, 질환의 위험 제거 또는 감소, 질환의 중증도 감소, 또는 질환의 발병 지연과 같은 결과가 포함된다. 치료용의 경우, 이로운 또는 바람직한 결과에는 질환으로 유발된 하나 이상의 증상의 감소, 질환을 앓는 환자의 삶의 질의 향상, 질환을 치료하는데 필요한 다른 약물의 용량의 감소, 표적화를 통해서와 같은 또 다른 약물의 효과의 상승, 질환의 진행의 지연, 및/또는 생존율 연장과 같은 임상적 결과가 포함된다. 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 처치를 달성하는데 충분한 양이다. 임상적 상황에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량은 또 다른 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물과 함께 달성될 수도 그렇지 않을 수도 있다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 상황에서 고려될 수 있고, 하나 이상의 다른 제제와 함께, 바람직한 결과가 달성될 수도 또는 달성되기도 한다면, 단일 제제가 유효량만큼 투여되는 것으로 간주될 수 있다.

본 명세서에 사용된 바와 같이, 또 다른 화합물 또는 조성물과 "함께" 투여에는 동시 투여 및/또는 다른 시간에 투여가 포함된다. 함께 투여는 또한 공동-제형으로서 투여 또는, 상이한 투여 빈도 또는 간격을 포함하는, 별개 조성물로서 투여, 그리고 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로 사용을 포함한다.

- [0062] 치료, 예방 또는 위험 감소를 목적으로 하는 "개체"는, 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원의 동물, 경주용 동물 또는 애완동물, 예컨대 개, 말, 토끼, 소, 돼지, 햄스터, 게르빌루스쥐, 마우스, 페렛, 랫트, 고양이, 및 기타 등등을 포함하는, 포유동물로서 분류되는 모든 동물을 지칭한다. 바람직하게는, 상기 개체는 인간이다.
- [0063] 용어 "면역글로불린" (Ig)은 본 명세서에서 "항체"와 상호교환가능하게 사용된다. 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 상세하게는 단클론성 항체, 다클론성 항체, 적어도 2개의 무순상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체), 및 이들이 바람직한 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포함한다.
- [0064] 기본 4-쇄 항체 단위는 동일한 경쇄 (L) 2개 및 동일한 중쇄 (H) 2개로 이루어진 이종4량체 당단백질이다. V_H 및 V_L 이 함께 쌍을 이룸으로써 단일 항원-결합 부위가 형성된다. 상이한 부류의 항체의 구조 및 특성에 대해서는, 예를 들어, *Basic and Clinical Immunology*, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6을 참조한다.
- [0065] 모든 척추동물 종으로부터 L 쇄는, 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반하여, 카파 ("κ") 및 람다 ("λ")라 불리는, 명확히 구별되는 2 유형 중 하나로 지정될 수 있다. 이들의 중쇄 (CH)의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 부류 또는 아이소타입으로 지정될 수 있다. 면역글로불린에는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM과 같이 5 부류가 있고, 각각은 알파 ("α"), 델타 ("δ"), 엡실론 ("ε"), 감마 ("γ") 및 뮤 ("μ")로 지명된 중쇄를 갖는다. γ 및 α 부류는 추가로 CH 서열 및 기능의 상대적으로 사소한 차이를 기준으로 하위부류(아이소타입)로 분할되는 바, 예를 들어, 인간은 하기 하위부류 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2를 발현시킨다. 면역글로불린의 상이한 부류의 하위단위 구조 및 3차원 구성은 잘 알려져 있고, 예를 들어 Abbas 등, *Cellular and Molecular Immunology*, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000)에 전반적으로 기술되어 있다.
- [0066] "천연 항체"는 보통 동일한 경쇄 (L) 2개와 동일한 중쇄 (H) 2개로 이루어진 약 150,000 달톤의 이종4량체 당단백질이다. 각 경쇄는 하나의 공유 디설파이드 결합에 의해 중쇄에 연결되고, 한편 디설파이드 연결의 수는 상이한 면역글로불린 아이소타입의 중쇄 중에서 달라진다. 각 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 이격된 쇄내 디설파이드 브릿지가 있다. 각 중쇄는 일단에 가변 도메인(V_H)이 있고, 이어서 다수의 불변 도메인이 이어진다. 각 경쇄는 일단에 가변 도메인(V_L) 및 타단에 불변 도메인이 있으며; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 나란히 배열되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 나란히 배열된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성하는 것으로 여겨진다.
- [0067] 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은, "단리된" 항체는 이의 생산 환경(예를 들면, 자연 또는 재조합)의 요소에서 식별, 분리 및/또는 회수된 것이다. 바람직하게는, 단리된 폴리펩타이드는 이의 생산 환경으로부터 모든 기타 오염 요소와의 결합이 없다. 이의 생산 환경으로부터 오염 요소, 예컨대 재조합 형질주입 세포에서 초래된 것은 항체의 연구, 진단 또는 치료 용도를 전형적으로 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 폴리펩타이드는 (1) 예를 들어 Lowry 법에 의해 측정된 경우 항체의 95중량% 초파, 그리고 일부 구현예에서 99중량% 초파로; (2) 회전캡 배열결정장치의 사용에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 최소 15개 잔기를 획득하기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시 블루 또는, 바람직하게는, 은 염색을 사용하는 비활원 또는 활원 조건 하에서 SDS-PAGE에 의한 동질성으로 정제될 것이다. 단리된 항체는 항체의 자연적 환경의 적어도 하나의 요소가 존재하지 않을 것이기 때문에 재조합 T 세포 내에서 제 위치의 항체를 포함한다. 하지만, 일반적으로 단리된 폴리펩타이드 또는 항체는 적어도 하나의 정제 단계를 통해 제조될 것이다.
- [0068] 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은, 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 " V_H " 및 " V_L "로 지칭될 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 (동일 부류의 다른 항체와 비교하여) 항체의 가장 가변적 부분이고 항원 결합 부위를 함유한다.
- [0069] 용어 "가변"은 가변 도메인의 특정한 세그먼트가 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체들 중 서열에서 광범위하게 상이하다는 사실을 지칭한다. V 도메인은 항원 결합을 매개하고 이의 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 규정한다. 하지만, 가변도는 가변 도메인의 전 구간에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 그보다, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두에서 초가변 영역 (HVRs)로 불리는 3 세그먼트에 집중된다. 가변 도메인의 더욱 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역 (FR)이라 불린다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각, 대체로 베타-시

트 구성을 채택하고 HVRs 3개로 연결되는 FR 4개를 포함하는데, 이들은 베타 시트 구조를 연결하는, 일부 경우에 상기 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 각 쇄의 HVRs는 FR 영역에 의해 아주 근접하여 서로 붙들려 있고, 다른 쇄의 HVRs와 함께, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다 (Kabat 등, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991) 참조). 불변 도메인은 항원에 항체의 결합에 직접적으로 관여되지 않지만, 다양한 효과기 기능, 예컨대 항체-의존적-세포 독성에서 항체의 참여를 나타낸다.

[0070]

본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 동종의 항체들의 개체군 (즉, 상기 개체군을 포함하는 개별 항체들이 적은 양에서 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이 및/또는 번역후 변형 (예를 들면, 이성질체화, 아미드화)는 제외하고 동일함)에서 획득된, 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체를 지칭한다. 단클론성 항체는 고도로 특이적이고, 하나 이상의 항원 부위로 항한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단클론성 항체는 이중특이적 항체일 수 있다. 상이한 결정 인자 (에피토프)로 항하는 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 다클론성 항체 제제와 상반되게, 각 단클론성 항체는 하나 이상의 항원 부위 상의 단일 결정 인자로 항한다. 수식어 "단클론성"은 항체의 실질적으로 동종 개체군에서 획득되는 항체의 성격을 지시하는 것이지, 어떤 특정 방법에 의한 항체의 생산이 요구되는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 사용될 단클론성 항체는, 예를 들어, 하기를 포함하는 다양한 기법들: 파아지-디스플레이 기술 (예를 들면, Clackson 등, *Nature*, 352:624-628 (1991); Marks 등, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992); Sidhu 등, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee 등, *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 101(34):12467-472 (2004); 및 Lee 등, *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004) 참조), 하이브리도마 법(예를 들면, Kohler and Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo 등, *Hybridoma*, 14 (3):253-260 (1995), Harlow 등, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2d ed. 1988); Hammerling 등, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), 재조합 DNA 법 (예를 들면, 미국 특허 번호 4,816,567 참조), 효모 제시 기술 (예를 들면, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568, 및 Xu 등, *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013) 참조, 및 인간 면역글로불린 서열을 인코딩하는 유전자 또는 인간 면역글로불린 유전자좌의 일부 또는 전부를 갖는 동물에서 인간 또는 인간 유사 항체를 생산하기 위한 기술 (예를 들면, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:2551 (1993); Jakobovits 등, *Nature* 362:255-258 (1993); Bruggemann 등, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); 미국 특허 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016; Marks 등, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992); Lonberg 등, *Nature* 368:856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368:812-813 (1994); Fishwild 등, *Nature Biotechnol.* 14:845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14:826 (1996); 및 Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93 (1995) 참조)에 의해 제조될 수 있다.

[0071]

용어 "전장 항체", "무손상 항체" 또는 "전항체"는 상호교환가능하게 사용되어 항체 단편과 대조적으로, 이의 실질적으로 무손상 형태로, 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체를 지칭한다. 구체적으로 전항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 가진 것을 포함한다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예를 들면, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일부 경우에, 무손상 항체는 하나 이상의 효과기 기능을 가질 수 있다.

[0072]

"항체 단편"은 무손상 항체의 일 부분, 바람직하게는 무손상 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체 (미국 특허 5,641,870, 실시예 2; Zapata 등, *Protein Eng.* 8(10):1057-1062 (1995) 참조); 단일 쇄 항체 분자 그리고 항체 단편들로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0073]

본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체의 파파인 소화는 "Fab" 단편과 잔류 "Fc" 단편 (명칭은 용이하게 결정화하는 능력을 반영함)이라 불리는 동일한 항원 결합 단편 2개를 생성한다. Fab 단편은 H 쇄의 가변 도메인 (V_H)와 함께 전체 L 쇄, 그리고 중쇄 하나의 제1 불변 도메인 (C_{H1})로 구성된다. 각 Fab 단편은 항원 결합과 관련하여 1가로, 즉, 단일 항원 결합 부위를 갖는다. 항체의 펩신 처리로 인해, 상이한 항원 결합 활성을 갖는 2개의 디설파이드 연결 Fab 단편에 대략적으로 상응하고 여전히 항원의 가교결합을 이행할 수 있는 단일 거대 F(ab')₂ 단편이 생성된다. Fab' 단편은 항체 헌지 영역에서 하나 이상의 시스테인을 포함하는 C_{H1} 도메인의 카르복시 말단에 몇몇의 추가적인 잔기를 가짐으로써 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기 (들)이 자유 티올기를 가진 Fab'에 대한 본 명세서에서의 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편들은 원래 이들 사이 헌

지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍들로 생성되었다. 기타 항체 단편들의 화학적 커플링은 또한 알려져 있다.

[0074] Fc 단편은 디설파이드에 의해 함께 불들린 양쪽 H 쇄의 카복시 밀단 부분을 포함한다. 항체의 효과기 기능은 Fc 영역의 서열에 의해 결정되는데, 상기 영역은 또한 세포의 특정 유형에서 발견된 Fc 수용체 (FcR)에 의해 인식된다.

[0075] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 -결합 부위를 함유하는 최소한의 항체 단편이다. 이 단편은 단단한, 비공유 결합 중인 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 이들 2 도메인의 풀딩으로부터 항원 결합을 위한 아미노산 잔기를 제공하고 상기 항체에 항원 결합 특이성을 부여하는 초가변 루프 6개 (H 쇄 및 L 쇄로부터 각각 3개)가 유래된다. 그러나, 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 단 3개의 HVR를 포함하는 Fv의 반쪽) 조차, 전체 결합 부위보다 낮은 친화도에서도, 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0076] "sFv" 또는 "scFv"로 축약되는 "단일 쇄 Fv"는 단일 폴리펩타이드 쇄에 연결된 VH 및 VL 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩타이드는 추가로 sFv가 항원 결합을 위한 바람직한 구조를 형성하게 하는 V_H 와 V_L 도메인 사이의 폴리펩타이드 링커를 포함한다. sFv의 검토에 대하여, Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994) 참조.

[0077] 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체의 "기능성 단편"은, 일반적으로 무손상 항체의 항원 결합 또는 가변 영역, 또는 변형된 FcR 결합능을 보유 또는 소유한 항체의 F 영역을 포함하는, 무손상 항체의 일 부분을 포함한다. 항체 단편의 예는 선형 항체, 단일 쇄 항체 분자 및 항체 단편들로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0078] 용어 "디아바디"는 V 도메인들의 쇄내 페어링이 아닌 쇄간 페어링이 달성되어, 이에 의해 2가 단편, 즉 항원 결합 부위 2개를 갖는 단편을 초래하기 위해, V_H 와 V_L 도메인 사이의 짧은 링커 (약 5-10개 잔기)로 sFv 단편 (앞 절 참조)을 작제함으로써 제조된 소형 항체 단편을 지칭한다. 이중특이적 디아바디는 2 항체의 V_H 및 V_L 도메인 이 상이한 폴리펩타이드 쇄에 존재하는 2개의 "교차형" sFv 단편의 이종이량체이다. 디아바디는 예를 들어 EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:6444-48 (1993)에 좀 더 상세히 기재된다.

[0079] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "키메라 항체"는 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체 (면역글로불린)을 지칭하고, 이 항체에서 중쇄 및/또는 경쇄의 일 부분은 특정 종에서 유래된 또는 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 동종이고, 반면에 쇄(들)의 나머지는, 이들이 바람직한 생물학적 활성을 보이는 한, 그와 같은 항체의 단편 뿐만 아니라, 또 다른 종에서 유래된 또는 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 또는 동종이다 (미국 특허 번호 4,816,567; Morrison 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 81:6851-55 (1984)). 본 명세서에서 관심의 키메라 항체는 PRIMATIZED[™] 항체를 포함하고, 상기 항체의 항원 결합 영역은, 예를 들면, 관심의 항원으로 짧은 꼬리 원숭이를 면역화시킴으로써 생성된 항체에서 유래된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "인간화된 항체"는 "키메라 항체"의 하위분류로 사용된다.

[0080] 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 비인간 (예를 들면, 쥐파) 항체의 "인간화된" 형태는 비인간 면역글로불린에서 유래된 최소한의 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 일 구현예에서, 인간화된 항체는 수령자의 HVR로부터 잔기가 바람직한 특이성, 친화도 및/또는 능력을 갖는 비인간 종 (도너 항체), 예컨대 마우스, 랫, 토끼 또는 비인간 영장류의 HVR로부터 잔기로 교체되는 인간 면역글로불린 (수령체 항체)이다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 FR 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 더 나아가, 인간화된 항체는 수령체 항체 또는 도너 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이를 변형들이 이루어져 결합 친화도와 같은 항체 성능을 추가로 개선할 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로 적어도 하나, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함할 것인데, 여기에서 초가변 루프의 모두 또는 실질적으로 모두가 비인간 면역글로불린 서열의 것에 상응하고, FR 영역이 결합 친화도, 이성질체화, 면역원성, 및 기타 등등과 같은 항체 성능을 개선하는 하나 이상의 개별 FR 잔기 치환을 포함할 수 있어도, FR 영역의 모두 또는 실질적으로 모두가 인간 면역글로불린 서열의 것이다. FR에서 이들 아미노산 치환의 개수는 H 쇄의 경우 전형적으로 6 이하이고, L 쇄의 경우 3 이하이다. 인간화된 항체는 또한 선택적으로 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부분, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 포함한다. 추가적인 상세에 대하여, 예를 들면, Jones 등, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann 등, *Nature* 332:323-329 (1988); 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992) 참조. 또한, 예를 들어,

Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); 및 미국 특허 번호 6,982,321 및 7,087,409 참조.

[0081] "인간 항체"는 인간에 의해 생성된, 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 소유하고/하거나 본 명세서에 개시된 바와 같은 인간 항체 제조 기법들 중 하나를 사용하여 제조된 것이다. 인간 항체의 이 정의는 상세하게는 비인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체는 제외한다. 인간 항체는, 파아지-디스플레이 라이브러리를 포함하는, 종래 기술에 알려진 다양한 기법을 사용하여 제조될 수 있다. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks 등, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). 또한 인간 단클론성 항체의 제조에 유용한 방법들이 Cole 등, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner 등, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)에 기재된다. 또한 van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001) 참조. 인간 항체는 항원 공격에 대응하여 그와 같은 항체를 생성하기 위해 변형된 형질전환 동물 (이것의 내생 유전자좌가 불활성됨), 예를 들면 면역화된 제노마우스에 상기 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다 (예를 들면, XENOMOUSE™ 기술과 관련하여 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584 참조). 또한, 예를 들어 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관하여 Li 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 참조. 대안적으로, 인간 항체는 또한, 예를 들어, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; 및 Xu 등, *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013)에 개시된 바와 같은 방법 및 효모 라이브러리를 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0082] 본 명세서에 사용된 경우, 용어 "초가변 영역", "HVR", 또는 "HV"는, 서열에서 초가변성이고/하거나 구조적으로 정의된 루프를 형성하는, 본 개시내용의 항-CD33 항체의 것과 같은 항체-가변 도메인의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVRs; VH에서 3개 (H1, H2, H3), 및 VL에서 3개 (L1, L2, L3)를 포함한다. 천연 항체에서, H3 및 L3은 6 HVRs의 최대 다양성을 나타내고, H3은 특히 항체에 미세 특이성 부여에서 독특한 역할을 한다고 믿어진다. 예를 들면, Xu 등, *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson and Wu in *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)) 참조. 실제로, 중쇄만으로 이루어진 천연 발생 카멜리드 항체는 기능성이고 경쇄의 부재 하에서 안정하다. 예를 들면, Hamers-Casterman 등, *Nature* 363:446-448 (1993) 및 Sheriff 등, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996) 참조.

[0083] 수 많은 HVR 묘사들은 사용되고 본 명세서에서 포괄된다. 일부 구현예에서, HVRs는 서열 가변성을 기반으로 하는 Kabat 상보성 결정 영역 (CDRs)이고 가장 일반적으로 사용된다 (Kabat 등, 상기). 일부 구현예에서, HVRs는 Chothia CDRs일 수 있다. Chothia는 대신 구조적 루프의 위치를 지칭한다 (Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). 일부 구현예에서, HVRs는 AbM HVRs일 수 있다. AbM HVRs는 Kabat CDRs와 Chothia 구조적 루프 사이의 절충을 나타내고, Oxford Molecular's AbM 항체-모델링 소프트웨어에 의해 사용된다. 일부 구현예에서, HVRs는 "접촉" HVRs일 수 있다. "접촉" HVRs는 확보가능한 복합 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 이들 HVRs 각각으로부터 잔기들은 아래 언급된다.

루프	카밧	AbM	초티아	접촉
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (카밧 넘버링)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (초티아 넘버링)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

[0084]

[0085] HVRs는 하기와 같이 "연장된 HVRs"를 포함할 수 있다: VL에서 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 50-56 (L2), 및 89-97 또는 89-96 (L3), 그리고 VH에서 26-35 (H1), 50-65 또는 49-65 (바람직한 구현예) (H2), 및 93-102, 94-102, 또는 95-102 (H3). 가변 도메인 잔기는 이를 연장된-HVR 정의의 각각에 대하여 EU 또는 Kabat 등, 상기에 따라 넘버링된다.

[0086] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 HVR 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.

[0087] 구절 "EU 또는 Kabat에서처럼 가변 도메인 잔기 넘버링" 또는 "EU 또는 Kabat에서처럼 아미노산-위치 넘버링", 및 이들의 변형은 EU 또는 Kabat 등, 상기에서 항체의 편집본의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인을 위해 사용되는 넘버링 체계를 지칭한다. 이 넘버링 체계를 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의

FR 또는 HVR의 단축 또는 이들로의 삽입에 상응하는 몇몇 또는 추가적인 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 이후에 단일 아미노산 삽입물 (Kabat에 따른 잔기 52a), 중쇄 FR 잔기 82 이후에 삽입된 잔기 (예를 들면, Kabat에 따른 잔기 82a, 82b 및 82c 등)를 포함할 수 있다. "표준" Kabat 넘버링된 서열을 가진 항체의 서열의 동종의 영역에 배열함으로써 소정의 항체에 대하여 잔기의 EU 또는 Kabat 넘버링은 결정될 수 있다.

[0088] EU 또는 Kabat 넘버링 체계는 일반적으로 가변 도메인 (대략 경쇄의 잔기 1-107 및 중쇄의 잔기 1-113) 중의 잔기를 지칭할 때 사용된다 (예를 들면, Kabat 등, *Sequences of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). "EU 또는 Kabat 넘버링 체계" 또는 "EU 지수"는 일반적으로 면역글로불린 중쇄 불변 영역 중의 잔기를 지칭할 때 사용된다 (예를 들면, Kabat 등, 상기에 보고된 EU 지수). "Kabat에서처럼 EU 지수"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 항체의 가변 도메인에서 잔기 번호 언급은 Kabat 넘버링 체계에 의한 잔기 넘버링을 의미한다. 본 명세서에 달리 언급되지 않는 한, 항체의 불변 도메인에서 잔기 번호 언급은 EU 또는 Kabat 넘버링 체계에 의한 잔기 넘버링을 지칭한다 (예를 들면, 미국 특허 공개 번호 2010-280227 참조).

[0089] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "엑셀터 인간 프레임워크"는 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크에서 유래된 VL 또는 VH 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크"에서 유래된" 엑셀터 인간 프레임워크는 이들의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 기존의 아미노산 서열 변경을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 기존의 아미노산 변경의 개수는 10 이하, 9 이하, 8 이하, 7 이하, 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하 또는 2 이하이다. 기존의 아미노산 변경이 VH에 존재하고, 바람직하게는 이들 변경이 위치 71H, 73H 및 78H 중 단 3개, 2개 또는 1개에서 발생하는 경우; 예를 들어, 이들 위치에서의 아미노산 잔기는 71A, 73T 및/또는 78A에 의한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, VL 엑셀터 인간 프레임워크는 서열에서 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 동일하다.

[0090] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택 중 가장 일반적으로 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터이다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)에서처럼 하위그룹이다. 예들은 VL에 대하여 포함하고, 하위그룹은 Kabat 등, 상기에서처럼 하위그룹 카파 I, 카파 II, 카파 III 또는 카파 IV일 수 있다. 추가적으로, VH에 대하여, 하위그룹은 Kabat 등, 상기에서처럼 하위그룹 I, 하위그룹 II 또는 하위그룹 III일 수 있다.

[0091] 예를 들면, 본 개시내용의 항-CD33 항체의 특정된 위치에서 "아미노산 변형"은 특정된 잔기의 치환 또는 결실, 또는 특정된 잔기에 이웃한 적어도 하나의 아미노산 잔기의 삽입을 지칭한다. 특정된 잔기에 "이웃한" 삽입은 이의 1 내지 2 잔기내 삽입을 의미한다. 삽입은 특정된 잔기에 대해 N-말단 또는 C-말단일 수 있다. 본 명세서에서 바람직한 아미노산 변형은 치환이다.

[0092] 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 "친화도-성숙된" 항체는 이의 하나 이상의 HVRs에 하나 이상의 변형을 가짐으로써, 그와 같은 변형(들)을 소유하지 않는 모 항체와 비교하여, 항원에 대한 항체의 친화도가 개선된 것이다. 일부 구현예에서, 친화도-성숙된 항체는 표적 항원에 대한 나노몰 또는 심지어 피코몰의 친화도를 갖는다. 친화도-성숙된 항체는 종래 기술에 알려진 절차에 의해 생산된다. 예를 들어, Marks 등, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)은 VH- 및 VL-도메인 셔플링에 의한 친화도 성숙을 기재한다. HVR 및/또는 프레임워크 잔기의 랜덤 돌연변이유발은, 예를 들어, 하기에 기재된다: Barbas 등. *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier 등. *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton 등. *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson 등, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins 등, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

[0093] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "특이적으로 인식하다" 또는 "특이적으로 결합하다"는, 생물학적 분자를 포함하는 분자의 이종성 개체군의 존재 하에서 표적의 존재를 판단하는, 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체와 표적 사이의 끌림 또는 결합과 같은 측정가능하고 재현가능한 상호작용을 지칭한다. 예를 들어, 표적 또는 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는, 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체는, 그것이 다른 표적 또는 그 표적의 다른 에피토프에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 더 큰 결합능으로 더 용이하게, 및/또는 더 긴 기간 동안, 이 표적 또는 에피토프를 결합시키는 항체이다. 이것은 또한, 예를 들어, 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체 (또는 모이어티)가 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수도 또는

결합하지 않을 수도 있다는 이 정의를 읽음으로써 이해된다. 이와 같이, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"은 (배타적 결합을 포함할 수 있어도) 반드시 배타적 결합을 요구하지는 않는다. 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 결합 상수가 최소 약 10^3 M^{-1} 또는 10^4 M^{-1} , 때로는 약 10^5 M^{-1} 또는 10^6 M^{-1} , 기타의 경우에는 약 10^6 M^{-1} 또는 10^7 M^{-1} , 약 10^8 M^{-1} 내지 10^9 M^{-1} , 또는 약 10^{10} M^{-1} 내지 10^{11} M^{-1} 이상일 수 있다. 다양한 면역검정 포맷은 사용되어 특정 단백질에 특이적으로 면역반응성인 항체를 선택할 수 있다. 예를 들어, 고체상 ELISA 면역검정은 정기적으로 사용되어 단백질에 특이적으로 면역반응성인 단클론성 항체를 선택한다. 특이적 면역반응성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 면역검정 포맷 및 조건의 설명에 대하여, 예를 들면, Harlow and Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York 참조.

- [0094] 본 명세서에 사용된 바와 같이, CD33 단백질과 제2 단백질 사이의 "상호작용"은, 제한 없이, 단백질-단백질 상호작용, 물리적 상호작용, 화학적 상호작용, 결합, 공유결합 및 이온결합을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 항체가 두 단백질 사이의 상호작용을 방해, 감소 또는 완전히 제거하는 경우, 항체는 두 단백질 사이의 "상호작용을 억제"한다. 본 개시내용의 항체 또는 이의 단편은, 상기 항체 또는 이의 단편이 두 단백질 중 하나에 결합하는 경우, 두 단백질 사이의 "상호작용을 억제"한다.
- [0095] "작용제" 항체 또는 "활성화" 항체는, 항체가 항원을 결합시킨 후 항원의 하나 이상의 활성을 유도하는 (예를 들면, 증가시키는), 본 개시내용의 작동제 항-CD33 항체와 같은 항체이다.
- [0096] "차단성" 항체, "길항체" 항체, 또는 "억제성" 항체는, 항체가 항원을 결합시킨 후 하나 이상의 리간드에 항원 결합을 억제 또는 감소시키는 (예를 들면, 줄게 하는), 및/또는 항체가 항원을 결합시킨 후 항원의 하나 이상의 활성을 또는 기능을 억제 또는 감소시키는 (예를 들면, 줄게 하는), 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체이다. 일부 구현예에서, 차단성 항체, 길항체 항체 또는 억제성 항체는 하나 이상의 리간드에 항원 결합 및/또는 항원의 하나 이상의 활성을 또는 기능을 실질적으로 또는 완전히 억제시킨다.
- [0097] 항체 "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 지칭하고, 항체 아이소타입에 따라 달라진다.
- [0098] 본 명세서에서 용어 "Fc 영역"은, 천연-서열 Fc 영역과 변이 Fc 영역을 포함하는, 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 달라질 수 있어도, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 일반적으로 위치 Cys226의 아미노산 잔기로부터, 또는 Pro230으로부터, 이의 카복실-말단까지 늘어난다고 정의된다. Fc 영역의 C-말단 리신 (EU 또는 Kabat 넘버링 체계에 따른 잔기 447)은, 예를 들어, 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 항체의 중쇄를 인코딩하는 핵산을 재조합으로써 제거될 수 있다. 따라서, 무손상 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 개체군, K447 잔기가 전혀 제거되지 않은 항체 개체군, 그리고 K447 잔기가 있는 항체와 상기 잔기가 없는 항체의 혼합물을 갖는 항체 개체군을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항체에서 사용에 적합한 천연 서열 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다.
- [0099] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견된 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 이의 자연 발생 변이체 뿐만 아니라 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역 (비-A 및 A 동종이인자형); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역을 포함한다.
- [0100] "변이 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)에 의해 천연 서열 Fc 영역의 것과는 다른 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이 Fc 영역은, 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 비교하여, 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역에서 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들면 약 1 내지 약 10 아미노산 치환, 그리고 바람직하게는 약 1 내지 약 5 아미노산 치환을 갖는다. 본 명세서에서 변이 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역과 및/또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 적어도 약 80%의 상동성을 갖고, 가장 바람직하게는 이들과 적어도 약 90%의 상동성을, 더 바람직하게는 이들과 적어도 약 95%의 상동성을 갖는다.
- [0101] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 더 나아가, 바람직한 FcR은 IgG 항체를 결합시키는 것 (감마 수용체)이고, 이들 수용체의 대립형질 변이체 및 대안적으로 스플라이싱된 형태를 포함하여, Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII 하위부류의 수용체를 포함하는데, Fc γ RII 수용체에는 Fc γ RIIA ("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB ("억제성 수용체")가 포함되고, 이들은 주로 이들의 세포질 도메인에서 다른 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 Fc γ RIIA는 이의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신계 활성화 모티프 ("ITAM")를 함유한다. 억제성 수용체 Fc γ RIIB는 이의 세포질 도메인에

면역수용체 티로신계 억제화 모티프 ("ITIM")를 함유한다. (예를 들면, M. Daeron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997) 참조). FcRs는 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991); Capel 등, *Immunomethods* 4:25-34 (1994); 및 de Haas 등, *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41 (1995)에서 검토된다. 앞으로 식별되어야 하는 것을 포함하는, 기타 FcRs는 본 명세서에서 용어 "FcR"에 의해 포괄된다. FcRs는 또한 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다.

[0102] 예를 들면, 인간 FcRn을 발현시키는 형질전환된 마우스 또는 형질주입 인간 세포주에서, 또는 변이 Fc 영역을 갖는 폴리펩타이드가 투여되는 영장류에서, 생체내 FcRn에 결합 그리고 인간 FcRn 고친화도 결합 폴리펩타이드의 혈청 반감기가 검정될 수 있다. WO 2004/42072 (Presta)는 FcRs에 대한 개선된 또는 감소된 결합을 갖는 항체 변이체를 기재한다. 또한 예를 들면, hields 등, *J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001) 참조.

[0103] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 웨타이드, 폴리펩타이드 또는 항체 서열과 관련하여, "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성" 및 "상동성"은, 서열들을 배열하고, 필요한 경우, 캡을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후, 그리고 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않으면서, 특정 웨타이드 또는 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서 아미노산 잔기의 백분율을 지칭한다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 배열은 종래 기술에 해당하는 다양한 방식으로, 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN™ (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여, 달성될 수 있다. 당업자는, 비교되는 서열들의 전장에 걸쳐 최대의 배열을 달성하기 위해 필요한 종래 기술에 알려진 임의의 알고리즘을 포함하여, 배열을 측정하기 위한 적절한 매개변수들을 결정할 수 있다.

[0104] 본 개시내용의 항-CD33 항체와 같은 항체를 인코딩하는 "단리된" 핵산 분자는 이것이 생산된 환경에서 보통 관련되는 적어도 하나의 오염성 핵산 분자로부터 식별 및 분리되는 핵산 분자이다. 바람직하게는, 단리된 핵산은 생산 환경과 관련된 모든 요소와 어떤 관련도 없다. 본 명세서에서 폴리펩타이드 및 항체를 인코딩하는 단리된 핵산 분자는 자연에서 발견되는 형태 또는 세팅을 제외한 형태로 존재한다. 이것을 위한 단리된 핵산 분자는 자연적으로 세포에 존재하는 본 명세서에서의 폴리펩타이드 및 항체를 인코딩하는 핵산과 구별된다.

[0105] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "벡터"는 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 벡터의 한 유형은, 추가적인 DNA 세그멘트가 결찰될 수 있는 원형 이중가닥 DNA를 지칭하는 "플라스미드"이다. 벡터의 또 다른 유형은 파아지 벡터이다. 벡터의 또 다른 유형은 바이러스성 벡터이고, 여기서 추가적인 DNA 세그멘트는 바이러스 게놈에 결찰될 수 있다. 특정 벡터들은 그들이 유입된 것 (예를 들면, 박테리아성 복제 기원을 갖는 박테리아성 벡터 및 에피솜 포유류 벡터)으로 숙주 세포에서 자율적인 복제를 할 수 있다. 기타 벡터 (예를 들면, 비-에피솜 포유류 벡터)는 숙주세포에 유입되면서 숙주세포의 게놈에 통합될 수 있고, 그럼으로써, 숙주 게놈과 함께 복제된다. 더욱이, 특정 벡터는 이들이 작동가능하게 연결되는 유전자의 발현을 유도할 수 있다. 이와 같은 벡터는 본 명세서에서 "재조합 발현 벡터", 또는 단순히, "발현 벡터"로서 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는 플라스미드가 벡터의 가장 통상적으로 사용되는 형태이기 때문에, 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0106] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된 바와 같이, "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 모든 길이의 뉴클레오타이드로 이루어진 폴리머를 지칭하고, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기, 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제 또는 합성 반응에 의해 폴리머에 편입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 메틸화된 뉴클레오타이드 및 이의 유사체와 같은 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 존재할 경우, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형은 폴리머의 조립 전 또는 조립 후에 제공될 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비-뉴클레오타이드 요소에 의해 중단될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 표지에 접합과 같은, 합성 후 이루어진 변형(들)을 포함할 수 있다. 변형의 다른 유형은, 예를 들어, 하나 이상의 자연발생적 뉴클레오타이드를 유사체로 치환하는 것인 "캡", 인터뉴클레오타이드 변형, 예컨대, 예를 들어, 미대전된 연결을 가진 것 (예를 들면, 메틸포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미레이트, 카바메이트, 등) 및 대전된 연결을 가진 것 (예를 들면, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 등), 현수 모이어티를 함유하는 것, 예컨대, 예를 들어 단백질 (예를 들면, 뉴클레아제, 독성물질, 항체, 단일 웨타이드, poly-L-리신, 등), 삽입제를 가진 것 (예를 들면, 아크리딘, 프로란렌, 등), 퀼레이터를 함유하는 것 (예를 들면, 금속, 방사성 금속, 봉소, 산화성 금속, 등), 알킬레이터를 함유하는 것, 변형된 연결을 갖는 것 (예를 들면, 알파 아노머성 핵산, 등), 뿐만 아니라 폴리뉴클레오타이드(들)의 변형되지 않은 형태를 포함한다. 더 나아가, 보통 당류에 존재하는 임의의 히드록실 기는, 예를 들어, 포스포네이트 기, 포스페이트 기에 의해 대체될 수 있고, 표준 보호 기에 의해 보호될 수 있거나, 활성화되어

추가적 뉴클레오타이드에 추가적 연결을 제조할 수 있거나, 또는 고체 또는 반고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화되거나 아민 또는, 탄소 원자 1 내지 20의 유기 캡핑 기 모이어티로 치환될 수 있다. 다른 헤드록실은 또한 표준 보호 기로 유도될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한 일반적으로 종래 기술에 잘 알려진 리보오스 또는 테옥시리보오스 당류의 유사 형태를 함유할 수 있는데, 여기에는 예를 들어 2'-0-메틸-, 2'-0-알릴-, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보오스, 카보시클릭 당류 유사체, α-아노머성 당류, 에피머성 당류 예컨대 아라비노오스, 자일로오스 또는 럭소오스, 피라노오스 당류, 푸라노오스 당류, 세도헵툴로오스, 비고리형 유사체, 및 메틸 리보사이드와 같은 염기성 뉴클레오사이드 유사체가 포함된다. 하나 이상의 포스포디에테르 연결은 대안적인 연결기로 대체될 수 있다. 이들 대안적인 연결기는, 비제한적으로, 포스페이트가 P(O)S("티오에이트"), P(S)S ("디티오에이트"), (O)NR2 ("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO, 또는 CH2 ("포름아세탈")에 의해 대체되는 구현예들을 포함하고, 여기서 각 R 또는 R'는 독립적으로 H 또는, 에테르 (-O-) 연결을 선택적으로 함유하는 치환된 또는 미치환된 알킬 (1-20 C), 아릴, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 아랄딜이다. 폴리뉴클레오타이드 중 모든 연결이 동일할 필요는 없다. 앞선 설명은, RNA 및 DNA를 포함하여, 본 명세서에서 언급된 모든 폴리뉴클레오타이드에 적용한다.

[0107]

"숙주 세포"는 폴리뉴클레오타이드 삽입물의 편입용 벡터(들)의 수령체일 수 있거나 수령체였던 개별 세포 또는 세포 배양물을 포함한다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하고, 상기 자손은 자연적인, 우발적인 또는 고의의 돌연변이 때문에 반드시 원래 모 세포와 (형태학상으로 또는 계놈 DNA 보체에서) 완전히 동일하지 않을 수 있다. 숙주 세포는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드(들)로 생체내 형질주입된 세포를 포함한다.

[0108]

본 명세서에 사용된 바와 같은 "담체"는 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 활용된 복용량 및 농도에서 이것에 노출될 세포 또는 포유동물에 무독성인 안정제를 포함한다. 종종 생리학적으로 허용가능한 담체는 수성 pH 완충 용액이다. 생리학적으로 허용가능한 담체의 예는 베퍼 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기 산; 아스코르브산을 포함하는 항산화제; 저분자량 (약 10 미만 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신; 단당류, 이당류, 및 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린을 포함하는 기타 탄수화물; 퀼레이트제 예컨대 EDTA; 당 알코올 예컨대 만니톨 또는 소르비톨; 염-형성 반대이온 예컨대 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제 예컨대 TWEEN™, 폴리에틸렌글리콜 (PEG) 및 PLURONICS™을 포함한다.

[0109]

본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 이 기술 분야의 숙련가에게 잘 알려진 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 지칭한다. 본 명세서에서 "약" 값 또는 매개변수 언급은 그 값 또는 그 매개변수 자체를 가리키는 구현예를 포함한다 (그리고 기재한다).

[0110]

본 명세서에서 그리고 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 (영어에서는 "a", "an" 및 "the")는 문맥이 명백하게 달리 명시하지 않는 한, 복수형 지시어를 포함한다. 예를 들어 "항체"라는 언급은 하나의 항체에서 몰량과 같은 수많은 항체에 이르기까지 언급한 것이고, 여기에는 종래 기술의 숙련가에게 알려진 이의 등가물, 및 기타 등등을 포함한다.

[0111]

본 명세서에 기재된 본 개시내용의 측면 및 구현예가 측면 및 구현예를 "포함하는", 이들로 "이루어지는" 및 "본질적으로 이루어지는"이 포함되는 것이 이해된다.

[0112]

개요

[0113]

본 개시내용은, 부분적으로, 예를 들어, CD33의 세포 표면 수준을 감소시킬 수 있고/있거나 개선된/향상된 역학으로 CD33을 결합시킬 수 있는 항체를 포함하는, (예를 들면, 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체에 비교하여) 하나 이상의 개선된 및/또는 향상된 작용 특징을 나타내는 항-CD33 항체; 그와 같은 항체의 제조 및 이용 방법; 그와 같은 항체를 함유하는 약제학적 조성물; 그와 같은 항체를 인코딩하는 핵산; 및 그와 같은 항체를 인코딩하는 핵산을 함유하는 숙주 세포에 관한 것이다.

[0114]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 CD33과 하나 이상의 천연 글리칸 리간드 사이의 상호작용을 억제하기 위한 항체의 능력에, 적어도 부분적으로, 기인한 하나 이상의 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 CD33의 분해, 하향조절, 절단, 수용체 탈민감화, 및/또는 리소좀 표적화를 유도함으로써 CD33의 세포 발현 (예를 들면, 세포 표면 발현)을 감소시키기 위한 항체의 능력에, 적어도 부분적으로, 기인한 하나 이상의 활성을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 하기 특성 중 하나 이상을 나타낸다: a. 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는

항-CD33 항체보다 더 낮은 인간 CD33에 대한 해리 상수 (K_D)를 가짐; b. 인간 세포, 예컨대 1차 인간 수지상 세포에 결합함; c. 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체의 것보다 낮은 반-최대 효과적인 농도 (EC_{50})로 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킴 (예를 들면, 시험관내 1차 인간 수지상 세포상에서 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킴); d. 예를 들어 K_D 가 표면 플라즈몬 공명 또는 BioLayer Interferometry에 의해 결정될 때 약 8.57 nM 내지 약 4.1 pM 범위일 수 있는 인간 CD33에 대한 해리 상수 (K_D)를 가짐; 및/또는 e. 예를 들어 EC_{50} 이 유동 세포분석법에 의해 시험관내 결정될 때 약 151.1 pM 내지 약 4.1 pM 범위일 수 있는 반-최대 효과적인 농도 (EC_{50})로 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킴 (예를 들면, 시험관내 1차 인간 수지상 세포상에서 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킴). 본 명세서에 개시된 바와 같이 반-최대 효과적인 농도 (EC_{50})는, 본 개시내용의 항-CD33 항체가 미처리된 세포의 절반까지 세포 상에서 또는 세포내에서 CD33의 세포 수준을 감소시키는 농도, 또는 항체가 세포 상에서 CD33에 대한 반-최대 결합을 달성하는 농도를 지칭한다.

[0115] 유익하게는, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 대조 항-CD33 항체 (예를 들면, 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 대조 항-CD33 항체)와 비교된 경우 더욱 잠재적으로 (예를 들면, 더 낮은 EC_{50} 으로) CD33의 세포 표면 발현을 (예를 들면, 최대 대략 18-배) 감소시킨다 (참조 예를 들면, 실시예 2). 게다가, 유익하게는, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 대조 항-CD33 항체 (예를 들면, 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 대조 항-CD33 항체와 비교된 경우 CD33에 대하여 더 높은 친화도 (예를 들면, 최대 대략 25-배 더 높은 친화도) (예를 들면, 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 경우 더 낮은 K_D 값)을 갖는다 (참조 예를 들면, 실시예 1 및 3). 놀랍게도, CD33에 대한 더 높은 친화도는 CD33의 세포 표면 발현의 감소의 능력 또는 잠재력에서 증가와 필연적으로 상관관계가 없다 (참조, 예를 들면, 실시예 2 및 5).

[0116] 본 개시내용의 특정 측면은, 세포 상에서 CD33의 세포 표면 수준을 감소시키는 개선된/향상된 능력을 포함하는, (예를 들면, 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체에 비교하여) 하나 이상의 개선된 및/또는 향상된 기능성 특성을 나타내는 항-CD33 항체의 확인에, 적어도 부분적으로, 기초하며, 이로 인해 하기를, 제한 없이, 포함하는 하나 이상의 CD33 활성의 감소, 중화, 예방, 또는 억제를 초래한다: 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포 및/또는 미세아교세포의 세포 성장의 감소; 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, M2 미세아교세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, 및/또는 M2 대식세포에 의해 유도된 T 세포 증식의 감소; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포의 생존의 감소; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포의 증식의 감소; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포의 이동 억제; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포 중 하나 이상의 기능 감소; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포의 증식의 감소; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포의 전체 기능성의 감소; 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수 백혈병, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 및 갑상선암으로부터 선택된 암의 상이한 유형에 대한 유익한 면역 반응의 억제; 하기로부터 선택된 상이한 유형의 신경적 장애에 대한 유익한 면역 반응의 억제: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 크로이펠츠-아롭병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸증, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 본태 멜림, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 갖는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 괴질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 및 다발성 경화증; 종양 세포 상에서 CD33 리간드에의 결합; 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교

세포, T 세포, 중성구, 및/또는 대식세포 상에서 CD33 리간드에의 결합; 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상에 의한 종양 세포 사멸의 억제; 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상의 항-종양 세포 증식 활성의 억제; 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상의 항-종양 세포 전이 활성의 억제; 하나 이상의 염증성 수용체, 예컨대 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상 상에서 발현된 CD86의 조절된 발현; 면역억제 수지상 세포, 면역억제 대식세포, 골수 유래된 억제 세포, 종양-관련된 대식세포, 면역억제 중성구, 및 조절 T 세포 중 하나 이상의 종양으로의 침윤의 향상; 종양, 말초 혈액, 또는 다른 림프양 장기에서 종양-촉진 골수/과립구성 면역-억제성 세포의 수의 증가; 골수-유래된 억제 세포의 종양-촉진 활성의 향상; 종양 사멸화 잠재성을 가지고 있는 종양 특이적 T 림프구의 활성화의 감소; 종양 사멸화 잠재성을 가지고 있는 종양 특이적 T 림프구의 침윤의 감소; 종양 성장 속도의 증가; 종양 재발의 속도의 증가; 항종양 T 세포 반응을 조절하는 하나 이상의 면역-요법의 효능의 감소, 여기서 선택적으로 상기 하나 이상의 면역-요법은 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR, LAG3, DR-5, CD39, CD70, TREM1, TREM2, 시글렉-5, 시글렉-7, 시글렉-9, 시글렉-11, SirpA, CD447, CSF-1 수용체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 표적하는 면역 요법임, 또는 화학요법 제제 및/또는 더 많은 암 백신 중 하나.

[0117]

일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 항-CD33 항체로 암의 치료는 하기를 할 수 있다: (i) 종양 침윤 CD3⁺ T 세포의 수의 증가; (ii) 비-종양형성 CD14⁺ 골수 세포내 CD33의 세포 수준의 감소, 선택적으로 상기 비-종양형성 CD14⁺ 골수 세포는 종양 침윤 세포이거나 선택적으로 상기 비-종양형성 CD14⁺ 골수 세포는 혈액내 존재함; (iii) 비-종양형성 CD14⁺ 골수 세포의 수의 감소, 선택적으로 상기 비-종양형성 CD14⁺ 골수 세포는 종양 침윤 세포이거나 선택적으로 상기 비-종양형성 CD14⁺ 골수 세포는 혈액내 존재함; (iv) d 하나 이상의 세포에서 PD-L1, PD-L2, B7-H7, B7-H3, CD200R, CD163, 및/또는 CD206 수준의 감소, 선택적으로 상기 하나 이상의 세포는 비-종양형성 골수-유래 억제 세포 (MDSC)임; (v) 고형 종양의 종양 성장 속도의 감소; (vi) 종양 부피의 감소; (vii) 하나 이상의 PD-1 억제제의 효능의 증가; (viii) 하나 이상의 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법의 효능의 증가, 선택적으로 상기 하나 이상의 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법은 CTL4, 아데노신 경로, PD-L1, PD-L2, OX40, TIM3, LAG3, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 표적함; (ix) 하나 이상의 화학요법 제제의 효능의 증가, 선택적으로 상기 화학요법 제제 중 하나 이상은 켙시타빈, 카페시타빈, 안트라사이클린, 독소루비신 (Adriamycin[®]), 에피루비신 (Ellence[®]), 탁산, 파클리탁셀 (Taxol[®]), 도세탁셀 (Taxotere[®]), 5-플루오로우라실 (5-FU), 사이클로포스파미드 (Cytoxan[®]), 카보플라틴 (Paraplatin[®]), 및 이들의 임의의 조합임; (x) i 비-종양형성 골수-유래 억제 세포 (MDSC)의 존재 하에서 T 세포의 증식의 증가; (xi) 비-종양형성 골수-유래 억제 세포 (MDSC)의 분화, 생존, 및/또는 하나 이상의 기능의 억제; 및 (xii) 화학 또는 방사성 독소에 접합될 때, 고형 종양 및 관련된 혈관에서 CD33-발현 면역억제 비-종양형성 골수 세포 및/또는 비-종양형성 CD14-발현 세포의 사멸.

[0118]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 골수 세포는, 제한 없이, CD45+CD14+ 골수 세포, CD14+ 골수 세포, 및 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 골수 세포는 비-종양형성 골수 세포이다. 면역억제 세포는 때때로 또한 일명 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)이다. 인간에서, MDSCs는 마커의 하기 조합 중 하나에 의해 정의될 수 있다: (1) CD14+ HLA-DR낮은/-, (2) CD14+ IL4R α +, (3) CD14+ HLA-DR- IL4R α +, (4) CD34+ CD14+ CD11b+ CD33+, (5) CD11b+ CD14+ CD33+, (6) CD33+ HLA-DR-, (7) Lin- HLA-DR-, (8) Lin- HLA-DR- CD33+, (9) Lin- HLA-DR- CD33+ CD11b+, (10) Lin- CD33+ CD11b+ CD15+, (11) Lin- HLA-DR- CD33+ CD11b+ CD14- CD15+, (12) CD11b+ CD14- CD33+, (13) CD11b+ CD14- HLA-DR- CD33+ CD15+, (14) CD33+ HLA-DR- CD15+, (15) CD15+ IL4R α +, (16) CD11b+ CD15+ CD66b+, (17) CD15+ FSC낮은 SSC높은, (18) CD15높은 CD33+, (19) CD11b+ CD14- CD15+, (20) CD66b+ SSC높은, 및 (21) CD11b+ CD15+ (참조 또한 Solito S 등 Annals of NY Academy of Sciences, 2014). 마우스에서, MDSCs는 표면 마커 CD45+, CD11b+, Gr1+, 및/또는 I14Ra+의 발현에 의해 정의될 수 있다. 추가 예시적인 면역억제성 단구성 계통은 CD45+, CD11b+, Gr1낮은; 및 CD45+, CD11c+이다.

[0119]

CD33 단백질

- [0120] 일 측면에서, 본 개시내용은, 본 개시내용의 CD33 단백질 내에서, 영역, 예컨대 에피토프와 상호작용하거나 달리 상기에 결합하는, 항체, 예컨대 단리된 (예를 들면, 단클론성) 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 항체는 (예를 들면, 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체에 비교하여) 개선된/향상된 역학을 가진 본 개시내용의 CD33 단백질 내에서, 영역, 예컨대 에피토프와 상호작용하거나 달리 상기에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 (예를 들면, 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체에 비교하여) 대조 항체의 것보다 낮은 반-최대 효과적인 농도 (EC_{50})를 가진, 인간 세포, 예컨대 수지상 세포 상의 CD33 단백질 내에서, 영역, 예컨대 에피토프와 상호작용하거나 달리 상기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 CD33 단백질에 결합하고 CD33 단백질에 결합 후 하나 이상의 CD33 활성, 예를 들어, 세포 상의 CD33 발현과 연관된 활성을 조절한다. 본 개시내용의 CD33 단백질은, 제한 없이, 포유류 CD33 단백질, 인간 CD33 단백질, 마우스 CD33 단백질, 및 랫트 CD33 단백질을 포함한다.
- [0121] CD33은 다양하게 CD33 분자, 시글렉3, 시글렉-3, CD33 항원 (Gp67), P67, Gp67, 시알산-결합-Ig-유사 렉틴 3, 골수 세포 표면 항원 CD33, 또는 FLJ00391로 지칭된다.
- [0122] CD33은 면역글로불린-유사 수용체는 대식세포, 수지상 세포, 파골세포, 단핵구, 및 미세아교세포를 제한 없이 포함하는 골수 계열 세포 상에서 주로 발현된다. 일부 구현예에서, CD33은 CD64와의 수용체-신호전달 복합체를 형성한다. 일부 구현예에서, CD33 신호전달은 PI3K 또는 다른 세포내 신호의 다운스트림 억제를 초래한다. 골수 세포 상에서, 틀-유사 수용체 (TLR) 신호는, 예를 들면, 감염 반응의 상황에서 CD33 활성의 억제에 중요하다. TLRs는 또한 병리적 염증 반응, 예를 들면, 대식세포 및 수지상 세포에서 발현된 TLRs에서 핵심 역할을 한다.
- [0123] 인간 CD33의 아미노산 서열은 서열번호: 1로서 아래 제시된다:
- ```
MPLLLLLLPLL WAGALAMDPN FWLQVQESVT VQEGLCVLVP CTFHPIPY YDKNSPVHGYW
FREGAIISRD SPVATNKLDQ EVQEETQGRF RLLGDPSPRNN CSLSIVDARR RDNGSYFFRM
ERGSTKYSYK SPQLSVHVTDL TTHRPKILIP GTLEPGHSKN LTCVSVWACE QGTPPIFSWL
SAAPTSLGPR TTHSSVLIIT PRPQDHGTNL TCQVKFAGAG VTTERTIQLN VTYVFQNMPTT
GIFPGDGSGK QETRAGVVHAG AIGGAGVTAL LALCLCLIFF IVKTHRRKAA RTAVGRNDTH
PTTGSASPKH QKKSKLHGPT ETSSCSGAAP TVEMDEELHY ASLNFHGMNP SKDTSTEYSE
VRTQ
```
- [0124]
- [0125] 일부 구현예에서, CD33은 신호 서열을 포함하는 단백질원이다. 일부 구현예에서, CD33은 성숙한 단백질이다. 일부 구현예에서, 성숙한 CD33 단백질은 신호 서열을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 성숙한 CD33 단백질은 세포 상에서 발현된다. 일부 구현예에서, 성숙한 CD33 단백질은 세포, 예컨대 세포의 표면 상에서 발현되고, 상기 세포는 인간 수지상 세포, 인간 대식세포, 인간 단핵구, 인간 파골세포, 인간 중성구, 인간 T 세포, 인간 T 헬퍼 세포, 인간 세포독성 T 세포, 인간 과립구, 및 인간 미세아교세포를, 제한 없이, 포함한다. 본 개시내용의 항-CD33 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 세포 상에서 발현된 본 개시내용의 CD33 단백질 중 임의의 것을 결합시킬 수 있다.
- [0126] 본 개시내용의 CD33 단백질, 예컨대 인간 CD33은, 몇 개의 도메인을 함유하고, 이 도메인은 제한 없이 서열번호: 1의 아미노산 잔기 1-17에 위치한 신호 서열, 서열번호: 1의 아미노산 잔기 19-135에 위치한 세포외 면역글로불린-유사 가변-유형 (IgV) 도메인, 서열번호: 1의 아미노산 잔기 145-228에 위치한 Ig-유사 C2-유형 도메인, 서열번호: 1의 아미노산 잔기 260-282에 위치한 막관통 도메인, 서열번호: 1의 아미노산 잔기 338-343에 위치한 ITIM 모티프 1, 및 서열번호: 1의 아미노산 잔기 356-361에 위치한 ITIM 모티프 2를 포함한다. 당업자라면 알 수 있듯이, 본 개시내용의 도메인의 개시 및 종료 잔기는 사용된 컴퓨터 모델링 프로그램 또는 도메인을 결정하기 위해 사용된 방법에 따라 변할 수 있다.
- [0127] 본 개시내용의 특정 측면은 항-CD33 항체를 제공하고, 이 항체는 인간 CD33, 또는 포유류 CD33 단백질 및 다른 종으로부터의 Cd33 오쏘로그를 제한 없이 포함하는 이의 동족체에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (예를 들면, 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체에 비교하여) 개선된/향상된 결합 역학을 가진, 인간 CD33, 또는 이의 동족체에 결합한다.
- [0128] 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같이 본 개시내용의 "CD33" 단백질은, 제한 없이, 포유류 CD33 단백질, 인간 CD33 단백질, 영장류 CD33 단백질, 마우스 CD33 단백질, 및 랫트 CD33 단백질을 포함한다. 추가적으로, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 인간 CD33 단백질, 영장류 CD33 내에서 에피토프를 결합시킬 수 있다. 일부 구현예에서,

본 개시내용의 항-CD33 항체는 인간 CD33에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0129] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 pH 의존 방식으로 CD33을 결합시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는, 중성 pH에서 CD33에 결합할 수 있고 CD33 단백질로부터 해리 없이 내재화될 수 있다. 대안적으로, 산성 pH에서, 본 개시내용의 항체는, 이들이 내재화되고 그 다음 엔도솜/리소좀 경로에 의해 분리되면, CD33으로부터 해리할 수 있다. 특정 구현예에서, 항-CD33 항체는 5.5 내지 8.0, 5.5 내지 7.5, 5.5 내지 7.0, 5.5 내지 6.5, 5.5 내지 6.0, 6.0 내지 8.0, 6.5 내지 8.0, 7.0 내지 8.0, 7.5 내지 8.0, 6.0 내지 7.5, 6.0 내지 7.0, 6.5 내지 7.5 범위의 pH에서 CD33을 결합시킨다. 특정 구현예에서, 항-CD33 항체는 6.0미만, 5.5미만, 5.0미만, 4.5미만, 4.0미만, 3.5미만, 3.0미만, 2.5 미만, 또는 2.0 미만의 pH에서 CD33로부터 해리한다.

[0130] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 본 개시내용의 야생형 CD33 단백질, 이의 천연 발생 변이체, 및/또는 이의 질환 변이체에 결합한다.

[0131] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 인간 CD33의 변이체를 결합시키고, 상기 변이체는 (C) 뉴클레오타이드를 가진 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNP) rs3865444C를 함유한다. 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준을 감소시키는 및/또는 CD33을 결합시키거나 상기와 상호작용하는 본 개시내용의 항체는 인간 CD33의 변이체에 결합하고, 상기 변이체는 (A) 뉴클레오타이드를 가진 SNP rs3865444를 함유한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 인간 CD33의 변이체를 결합시키고, 상기 변이체는 SNP rs3865444<sup>AC</sup> 또는 rs3865444<sup>CC</sup>를 함유한다.

[0132] 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준을 감소시키는 및/또는 CD33을 결합시키거나 상기와 상호작용하는 본 개시내용의 항체는 인간 CD33의 변이체를 결합시키고, 상기 변이체는 GG 뉴클레오타이드, AA 뉴클레오타이드, 또는 AG 뉴클레오타이드를 가진 SNP rs35112940을 함유한다. 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준을 감소시키는 및/또는 CD33을 결합시키거나 상기와 상호작용하는 본 개시내용의 항체는 인간 CD33의 변이체를 결합시키고, 상기 변이체는 CC, CT 또는 TT 유전자형을 가진 SNP rs12459419를 함유한다. 특정 구현예에서, 대상체는 GG 뉴클레오타이드, CG 뉴클레오타이드, 또는 CC 뉴클레오타이드를 가진 SNPs, rs1803을 코팅하기 위해 동종접합성 또는 이종접합성을 갖는다.

[0133] 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준을 감소시키는 및/또는 CD33을 결합시키거나 상기와 상호작용하는 본 개시내용의 항체는 세포의 표면 상에서 발현된 CD33 단백질에 결합하고, 상기 세포는, 제한 없이, 인간 수지상 세포, 인간 대식세포, 인간 단핵구, 인간 파골세포, 인간 중성구, 인간 T 세포, 인간 T 헬퍼 세포, 인간 세포독성 T 세포, 인간 과립구, 및 인간 미세아교세포를 포함한다. 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준을 감소시키는 및/또는 CD33을 결합시키거나 상기와 상호작용하는 본 개시내용의 항체는 세포의 표면 상에서 발현된 CD33 단백질에 결합하고 표면 발현된 CD33 단백질에 결합 후 본 개시내용의 적어도 하나의 CD33 활성을 조절한다 (예를 들면, 유도 또는 억제시킨다). 본 개시내용의 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33 단백질에 특이적으로 결합한다. 본 개시내용의 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 추가로 적어도 하나의 추가 시글렉 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 적어도 하나의 추가 시글렉 단백질의 또는 적어도 하나의 추가 시글렉 단백질을 발현시키는 세포의 하나 이상의 활성을 조절한다.

#### CD33 리간드

[0135] 본 개시내용의 CD33 단백질은 하나 이상의 CD33 리간드와 상호작용할 수 있다 (예를 들면, 상기에 결합할 수 있다).

[0136] 예시적인 CD33 리간드는, 제한 없이, 하기를 포함한다: 시알산, 시알산-함유 당지질, 시알산-함유 당단백질, 알파-2,6-연결된 시알산-함유 당지질, 알파-2,6-연결된 시알산-함유 당단백질, 알파-2,3-연결된 시알산-함유 당지질, 알파-2,3-연결된 시알산-함유 당단백질, 알파-1-산 당단백질 (AGP), CD24 단백질, 강글리오사이드 (예를 들면, 시알릴화된 글리칸에 연결된 세라미드를 함유하는 당지질), 분비된 뮤신, 적혈구 상에서 발현된 CD33 리간드, 박테리아 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 세포자멸적 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 종양 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 바이러스 상에서 발현된 CD33 리간드, 수지상 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 신경 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 신경교 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 미세아교 상에서 발현되는 CD33 리간드, 별아교세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 베타 아밀로이드 플라크 상의 CD33 리간드, 타우 엉킴 상의 CD33 리간드, 질환 유발 단백질 상의 CD33 리간드, 질환 유발 웹타이드 상의 CD33 리간드, 대식세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 천연 살해 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, T 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, T 헬퍼 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 세포독성 T 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, B 세포 상에서 발현되는 CD33 리

간드, 종양-매립된 면역억제 수지상 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 종양-매립된 면역억제 대식세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 골수-유래된 억제 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 및 조절 T 세포 상에서 발현된 CD33 리간드. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CD33 리간드는 강글리오사이드이다. 강글리오사이드는 일반적으로 공통의 락토-세라미드 코어 및 하나 이상의 시알산 잔기를 공유한다.

[0137]

적합한 강글리오사이드 리간드의 추가 예는 표 A에서 열거된다. 일반적으로, 강글리오사이드는 당류 쇄에 연결된 하나 이상의 시알산 (예를 들면, N-아세틸-뉴라민산, NANA)을 가진 글리코스핑고지질로 구성된 분자이다.

**표 A: 예시적 강글리오사이드 CD33 리간드의 구조**

|                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GM2-1 = aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-?)bDGAlNAc(1-?)bDGAlp(1-1)Cer                                                                 |
| GM3 = aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                                                                |
| GM2, GM2a(?) = bDGAlpNAc(1-4)[aNeu5Ac(2-3)]bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                                       |
| GM2b(?) = aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                                                |
| GM1, GM1a = bDGAlp(1-3)bDGAlNAc[aNeu5Ac(2-3)]bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                                     |
| 아시알로-GM1, GA1 = bDGAlp(1-3)bDGAlpNAc(1-4)bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                                         |
| 아시알로-GM2, GA2 = bDGAlpNAc(1-4)bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                                                    |
| GM1b = aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-3)bDGAlNAc(1-4)bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                                       |
| GD3 = aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                                                    |
| GD2 = bDGAlpNAc(1-4)[aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)]bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                                    |
| GD1a = aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-3)bDGAlNAc(1-4)[aNeu5Ac(2-3)]bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                         |
| GD1 알파 = aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-3)bDGAlNAc(1-4)[aNeu5Ac(2-6)]bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                       |
| GD1b = bDGAlp(1-3)bDGAlNAc(1-4)[aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)]bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                                         |
| GT1a = aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-3)bDGAlNAc(1-4)[aNeu5Ac(2-3)]bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                             |
| GT1, GT1b = aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-3)bDGAlNAc(1-4)[aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)]bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                        |
| OA-C-GT1b = aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-3)bDGAlNAc(1-4)aXNeu5Ac9Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)]bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                     |
| GT1c = bDGAlp(1-3)bDGAlNAc(1-4)[aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)]bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer                             |
| GT3 = aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGAl(1-4)bDGlc(1-1)Cer GQ1b = aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer |
| GGal = aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-1)Cer                                                                                          |

여기서:

aNeu5Ac = 5-아세틸-알파-뉴라민산

aNeu5Ac9Ac = 5,9-디아세틸-알파-뉴라민산

bDGAlp = 베타-D-갈락토피라노스

bDGAlpNAc = N-아세틸-베타-D-갈락토피라노스

bDGlcP = 베타-D-글루코피라노스

Cer = 세라미드 (일반 N-아실화된 스피고이드)

[0138]

### CD33 항체

[0139]

본 개시내용의 특정 측면은 하나 이상의 개선된 및/또는 향상된 기능성 특성을 포함하는 항-CD33 항체에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 대조 항체 (예를 들면, 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체)에 비하여 하나 이상의 개선된 및/또는 향상된 기능성 특성을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 대조 항-CD33 항체 (예를 들면, 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체)의 것보다 높은 CD33 (예를 들면, 인간 CD33)에 대한 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 대조 항체 (예를 들면, 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-

CD33 항체; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체)의 것보다 낮은 반-최대 효과적인 농도 ( $EC_{50}$ )로, 인간 세포, 예컨대 수지상 세포에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 대조 항체 (예를 들면, 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체)의 것보다 낮은 반-최대 효과적인 농도 ( $EC_{50}$ )로 CD33의 세포 수준 (예를 들면, 세포 표면 수준)을 감소시킨다.

[0141] CD33의 세포 수준은, 제한 없이, CD33의 세포 표면 수준, CD33의 세포내 수준, 및 CD33의 총 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준에서의 감소는 CD33의 세포 표면 수준에서의 감소를 포함한다. 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준 (예를 들면, CD33의 세포 표면 수준)을 감소시키는 본 개시내용의 항-CD33 항체는 하나 이상의 하기 특성을 갖는다: (1) 하나 이상의 CD33 활성을 억제 또는 감소시킬; (2) 하나 이상의 이의 리간드에 CD33의 결합을 억제 또는 감소시키는 능력; (3) CD33-발현 세포에서 CD33 발현을 감소시키는 능력; (4) CD33 단백질을 상호작용, 결합, 또는 인지하는 능력; (5) 특이적으로 CD33 단백질과 상호작용 또는 상기에 결합하는 능력; 및 (6) 본 명세서에 기재된 또는 고려된 질환 또는 장애의 임의의 측면을 치료, 완화, 또는 예방하는 능력.

[0142] 본 개시내용의 항-CD33 항체는 표적 항원 (예를 들면, 인간 CD33)에 대하여 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화도를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 0.001 내지 약 100 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의  $K_D$ 는 약 0.01 내지 약 10 nM이다. 특정 구현예에서, 항체의  $K_D$ 는 약 0.202 내지 약 8.57 nM이다. 일부 구현예에서, 항체의  $K_D$ 는 약 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 9.5 nM, 9 nM, 8.5 nM, 8 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5.5 nM, 5 nM, 4.5 nM, 4 nM, 3.5 nM, 3 nM, 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, .05nM, .01 nM, 또는 .005 nM이거나 미만이다. 일부 구현예에서, 항체의  $K_D$ 는 약 5.22 nM미만이다. 일부 구현예에서, 항체의  $K_D$ 는 약 .001 nM, .005 nM, .01 nM, .05 nM, 0.1 nM, 0.2 nM, 0.3 nM, 0.4 nM, 0.5 nM, 0.6 nM, 0.7 nM, 0.8 nM, 0.9 nM, 1 nM, 1.5 nM, 2 nM, 2.5 nM, 3 nM 3.5 nM, 4 nM, 4.5 nM, 5 nM, 5.5 nM, 6 nM, 6.5 nM, 7 nM, 7.5 nM, 8 nM, 8.5 nM, 9 nM, 9.5 nM, 10 nM, 20 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 또는 90 nM이거나 초과이다. 즉, 항체의  $K_D$ 는 약 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 9.5 nM, 9 nM, 8.5 nM, 8 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5.5 nM, 5 nM, 4.5 nM, 4 nM, 3.5 nM, 3 nM, 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, .05nM, .01 nM, 또는 .005 nM의 상한, 그리고 약 .001 nM, .005 nM, .01 nM, .05 nM, 0.1 nM, 0.2 nM, 0.3 nM, 0.4 nM, 0.5 nM, 0.6 nM, 0.7 nM, 0.8 nM, 0.9 nM, 1 nM, 1.5 nM, 2 nM, 2.5 nM, 3 nM 3.5 nM, 4 nM, 4.5 nM, 5 nM, 5.5 nM, 6 nM, 6.5 nM, 7 nM, 7.5 nM, 8 nM, 8.5 nM, 9 nM, 9.5 nM, 10 nM, 20 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 또는 90 nM의 독립적으로 선택된 하한을 갖는 임의의 친화도 범위일 수 있고, 상기 하한은 상기 상한 미만이다. 일부 구현예에서, 항체의  $K_D$ 는 약 10 nM, 약 9 nM, 약 8 nM, 약 7 nM, 약 6 nM, 약 5 nM, 약 4 nM, 약 3 nM, 약 2 nM, 약 1 nM, 약 900 pM, 약 800 pM, 약 700 pM, 약 600 pM, 약 500 pM, 약 400 pM, 약 300 pM, 약 200 pM, 또는 약 100 pM의 어느 하나이다. 항체 친화도의 다양한 측정 방법은, 예를 들어, 표면 플라즈몬 공명 또는 BioLayer Interferometry 사용을 포함하여, 종래 기술에 공지된다 (참조 예를 들면, 실시예 1 아래). 일부 구현예에서, CD33에 대한  $K_D$ 는 대략 25°C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서, CD33에 대한  $K_D$ 는 대략 4°C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 항체 (예를 들면, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 2가 항체 및 모노머성 재조합 CD33 단백질을 사용하여 결정된다.

[0143] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 대조 항-CD33 항체 (예를 들면, 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변

영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체)보다 CD33에 대하여 더 낮은 해리 상수 ( $K_D$ )를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 표적에 대한 대조 항-CD33 항체 (예를 들면, 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체)의  $K_D$ 보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 더 낮은 표적 (예를 들면, 인간 CD33)에 대한  $K_D$ 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 표적에 대한 대조 항-CD33 항체 (예를 들면, 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체)의  $K_D$ 보다 적어도 약 1-배, 적어도 약 1.1-배, 적어도 약 1.5-배, 적어도 약 2-배, 적어도 약 3-배, 적어도 약 4-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 6-배, 적어도 약 7-배, 적어도 약 8-배, 적어도 약 9-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 12.5-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 17.5-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 22.5-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 27.5-배, 적어도 약 30-배, 적어도 약 50-배, 또는 적어도 약 100-배 더 적은 표적 (예를 들면, 인간 CD33)에 대한  $K_D$ 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체보다 적어도 9-배 더 큰 인간 CD33에 대한  $K_D$ 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체보다 적어도 3-배 더 큰 인간 CD33에 대한  $K_D$ 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체보다 적어도 3-배 더 큰 인간 CD33에 대한  $K_D$ 를 갖는다. 일부 구현예에서, 친화도는 표면 플라즈몬 공명으로 측정된다. 일부 구현예에서, 친화도는 대략 25°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, 친화도는 대략 4°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, 친화도는 아래 실시예 1에서 기재된 바와 같은 실험 접근법을 사용하여 측정된다.

[0144]

본 개시내용의 항-CD33 항체는 피코몰 범위에서 (예를 들면, 1차 인간 수지상 세포를 사용하여 시험관내 측정된 경우) 반-최대 효과적인 농도 ( $EC_{50}$ )로 CD33의 세포 수준 (예를 들면, 세포 표면 수준)을 감소시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 항체의  $EC_{50}$ 은 약 0.1 내지 약 500 pM이다. 특정 구현예에서, 항체의  $EC_{50}$ 은 약 1 내지 약 250 pM이다. 특정 구현예에서, 항체의  $EC_{50}$ 은 약 4.1 내지 약 151.1 pM이다. 일부 구현예에서, 항체의  $EC_{50}$ 은 약 500 pM, 400 pM, 300 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 75 pM, 50 pM, 25 pM, 10 pM, 1 pM, 또는 0.5 pM이거나 미만이다. 일부 구현예에서, 항체의  $EC_{50}$ 은 약 74.3 pM미만이다. 일부 구현예에서, 항체의  $EC_{50}$ 은 약 0.1 pM, 0.5pM, 1 pM, 10 pM, 25 pM, 50 pM, 75 pM, 100 pM, 125 pM, 150 pM, 175 pM, 200 pM, 225 pM, 250 pM, 300 pM, 또는 400 pM이거나 초과이다. 즉, 항체의  $EC_{50}$ 은 약 500 pM, 400 pM, 300 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 75 pM, 50 pM, 25 pM, 10 pM, 1 pM, 또는 0.5 pM의 상한, 및 약 0.1 pM, 0.5pM, 1 pM, 10 pM, 25 pM, 50 pM, 75 pM, 100 pM, 125 pM, 150 pM, 175 pM, 200 pM, 225 pM, 250 pM, 300 pM, 또는 400 pM의 독립적으로 선택된 하한을 갖는 범위의 어느 하나일 수 있고, 상기 하한은 상기 상한 미만이다. 일부 구현예에서, 항체의  $EC_{50}$ 은 약 1 pM, 2 pM, 3 pM, 4 pM, 5 pM, 6

pM, 7 pM, 8 pM, 9 pM, 10 pM, 15 pM, 20 pM, 25 pM, 30 pM, 35 pM, 40 pM, 45 pM, 5- pM, 55 pM, 60 pM, 65 pM, 70 pM, 75 pM, 80 pM, 85 pM, 90 pM, 95 pM, 100 pM, 105 pM, 110 pM, 115 pM, 120 pM, 125 pM, 130 pM, 135 pM, 140 pM, 145 pM, 150 pM, 155 pM, 160 pM, 165 pM, 170 pM, 175 pM, 180 pM, 185 pM, 190 pM, 195 pM, 또는 200 pM의 어느 하나이다. 항체 EC<sub>50</sub> 값의 다양한 측정 방법은, 예를 들어, 유동 세포분석법을 포함하는, 종래 기술에서 공지된다 (참조 예를 들면, 실시예 2 아래). 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 1차 인간 수지상 세포를 사용하여 시험관내 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 1차 인간 단핵구를 사용하여 시험관내 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 1차 인간 대식세포를 사용하여 시험관내 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 인간 CD33으로 형질주입된 배양 세포를 사용하여 시험관내 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 대략 4°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 대략 25°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 대략 35°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 대략 37°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 1가 항체 (예를 들면, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 향상된 Fc 수용체 결합을 증명하는 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 감소된 Fc 수용체 결합을 증명하는 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다.

[0145]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 대조 항-CD33 항체 (예를 들면, 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체)보다 (예를 들면, 1차 인간 수지상 세포를 사용하여 시험관내 측정된 경우) 더 낮은 EC<sub>50</sub>으로 CD33의 세포 수준 (예를 들면, 세포 표면 수준)을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 대조 항-CD33 항체 (예를 들면, 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체)의 EC<sub>50</sub>보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99% 더 적은 EC<sub>50</sub>으로 CD33의 세포 수준 (예를 들면, 세포 표면 수준)을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 대조 항-CD33 항체 (예를 들면, 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체; 및/또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 대조 항-CD33 항체)의 EC<sub>50</sub>보다 적어도 약 1-배, 적어도 약 1.1-배, 적어도 약 1.5-배, 적어도 약 2-배, 적어도 약 3-배, 적어도 약 4-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 6-배, 적어도 약 7-배, 적어도 약 8-배, 적어도 약 9-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 12.5-배, 적어도 약 15-배, 적어도 약 17.5-배, 적어도 약 20-배, 적어도 약 22.5-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 27.5-배, 적어도 약 30-배, 적어도 약 50-배, 또는 적어도 약 100-배 더 적은 EC<sub>50</sub>으로 CD33의 세포 수준 (예를 들면, 세포 표면 수준)을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체보다 적어도 1.6-배 더 적은 EC<sub>50</sub>을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체보다 적어도 1.05-배 더 적은

EC<sub>50</sub>을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체보다 적어도 1.07-배 더 적은 EC<sub>50</sub>을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항-CD33 항체보다 적어도 1.2-배 더 적은 EC<sub>50</sub>을 갖는다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 1차 인간 수지상 세포를 사용하여 시험관내 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 1차 인간 단핵구를 사용하여 시험관내 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 1차 인간 대식세포를 사용하여 시험관내 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 인간 CD33으로 형질주입된 배양 세포를 사용하여 시험관내 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 유동 세포분석법에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 대략 25°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 대략 35°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 대략 37°C의 온도에서 측정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 향상된 Fc 수용체 결합을 증명하는 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 감소된 Fc 수용체 결합을 증명하는 불변 영역을 함유하는 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, EC<sub>50</sub>은 아래 실시예 2에서 기재된 바와 같은 실험 접근법을 사용하여 측정된다.

[0146] 본 명세서에서 기재되거나 종래 기술에서 공지된 임의의 시험관내 세포 기반 검정 또는 적합한 생체내 모델은 CD33과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)의 억제를 측정하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 본 명세서에서 기재되거나 종래 기술에서 공지된 임의의 시험관내 검정 또는 세포 기반 배양 검정을 이용하는 포화 항체 농도에서 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 그 초과까지 CD33과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 억제시킨다.

[0147] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 CD33의 세포 표면 클러스터링을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 제한 없이, 하기를 포함하여 CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 억제한다: Src 계열 티로신 키나아제, 예컨대 LCK 및 FYN에 의한 Tyr-340 및 Tyr-358의 인산화 중 하나 이상의 역작용; 티로신-특이적 단백질 포스파타제 SHP1 및 SHP2의 동원 및 상기에의 결합; 다이나미니-1에 대한 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자로서 작용하는 PLC-감마1의 동원 및 상기에의 결합; SH2-도메인 함유 단백질 (예를 들면, Crk1)의 동원 및 상기에의 결합; 비장 티로신 키나아제 Syk의 동원 및 상기에의 결합; SH3-SH2-SH3 성장 인자 수용체-결합된 단백질 2 (Grb2)의 동원 및 상기에의 결합; 다중 SH2-함유 단백질의 동원 및 상기에의 결합; 단백질 키나아제 C에 의한 Ser-307 및 Ser-342의 인산화; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포 중성구, 및/또는 미세아교세포에서 하나 이상의 항-염증성 사이토카인, IL-4, IL-10, IL-13, IL-35, IL-16, TGF-베타, IL-1Ra, G-CSF, 및 TNF, IFN-베타1a, IFN-베타1b, 또는 IL-6에 대한 가용성 수용체의 조절된 발현; 세포내 칼슘 동원의 감소; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포에서 하나 이상의 전-염증성 사이토카인, IFN-a4, IFN-b, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, IL-20 패밀리 일원, LIF, IFN-감마, OSM, CNTF, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, IL-33, CRP, IL-33, MCP-1, 및 MIP-1-베타의 조절된 발현; C1qa, C1qb, C1qc, C1s, C1R, C4, C2, C3, ITGB2, HMOX1, LAT2, CASP1, CSTA, VSIG4, MS4A4A, C3AR1, GPX1, TyroBP, ALOX5AP, ITGAM, SLC7A7, CD4, ITGAX, PYCARD, CD14, CD16, HLA-DR, 및 CCR2로부터 선택된 하나 이상의 단백질의 조절된 발현; 세포외 신호-조절된 키나아제 (ERK) 인산화의 억제; 다중 세포 단백질 상의 티로신 인산화의 증가; C-C 케모카인 수용체 7 (CCR7)의 조절된 발현; CCL19 및 CCL21 발현 세포를 향한 미세신경교 세포 화학주성의 억제; 포스포이노시티드 3-키나아제의 활성화; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포 및/또는 미세아교세포의 세포성장의 감소; 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, M2 미세아교세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포,

및/또는 M2 대식세포에 의해 유도된 T 세포 증식의 감소; 파골세포 생산의 억제, 파골세포생성의 감소된 속도, 또는 둘 모두; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포의 생존의 감소; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포의 증식의 감소; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포의 이동의 억제; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포의 성숙의 억제; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포의 세포사 및 세포자멸사의 증가; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포의 증식의 감소; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포의 전체 기능성의 감소, ITAM 함유 수용체의 인산화; ITAM 신호전달을 매개하는 신호 전달 분자의 인산화; 패턴 인식 수용체의 활성화의 감소; 톤-유사 수용체의 활성화의 감소; 세포 및 단백질 잔해의 청소능과 관련된 손상의 활성화의 감소; CD33과 이의 리간드 중 하나 이상 사이의 상호작용; CD33과 공-수용체 예컨대 CD64 사이의 상호작용; 세포자멸적 뉴런 청소능, 신경 조직 잔해 청소능, 기능이상 시냅스 청소능, 비-신경 조직 잔해 청소능, 박테리아 또는 다른 이물질 청소능, 질환 유발 단백질 청소능, 및 종양 세포 청소능으로부터 선택된 청소능 중 하나 이상의 유형의 감소; 세포자멸적 뉴런, 신경 조직 잔해, 비-신경 조직 잔해, 박테리아, 다른 이물질, 질환 유발 단백질, 질환 유발 펩타이드, 질환 유발 핵산, 질환 유발 지질, 또는 종양 세포 중 하나 이상의 식균작용의 억제; 질환 유발 핵산의 청소능의 억제로서, 상기 질환 유발 핵산은 안티센스 GGCCCC (G2C4) 반복체-팽창 RNA임; 하기로부터 선택된 질환 유발 단백질의 청소능의 활성화: 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 이의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독틀 72), c9RAN단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅턴, 칼시토닌, 초파산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이뇨 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 젤솔린, 케라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩타이드 반복체 (DPR) 펩타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩타이드; 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수 백혈병, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 및 갑상선암으로부터 선택된 암의 상이한 유형에 대한 유익한 면역 반응의 억제; 하기로부터 선택된 신경적 장애의 상이한 유형에 대한 유익한 면역 반응의 억제: 치매, 전두측 두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 크로이펠츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸증, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 본태 멸림, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 갖는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유유종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 및 다발성 경화증; 하기로부터 선택된 염증성 및 감염성 장애의 상이한 유형에 대한 유익한 면역 반응의 억제: 낭창, 급성 및 만성 결장염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 낫은 골 밀도, 골다공증, 골형성, 골화성 질환, 및 골의 파แตก병; 종양 세포 상의 CD33 리간드에 결합하고; 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교세포, T 세포, 중성구, 및/또는 대식세포상의 CD33 리간드에 결합함; 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상에 의한 종양 세포 사멸의 억제; 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상의 항-종양 세포 전이 활성의 억제; 면역억제 수지상 세포, 면역억제 대식세포, 골수-유래된

억제 세포, 종양-관련된 대식세포, 또는 조절 T 세포의 촉진; 하나 이상의 ITAM 모티프 함유 수용체, 예컨대 TREM1, TREM2, FcgR, DAP10, 및 DAP12의 억제; 모티프 D/Ex0-2YxxL/IX6-8YxxL/I (서열번호: 165)를 함유하는 하나 이상의 수용체의 억제; 하나 이상의 패턴 인식 수용체 (PRRs), 예컨대 병원체-관련된 분자 패턴 (PAMPs)를 확인하는 수용체, 및 손상-관련된 분자 패턴 (DAMPs)를 확인하는 수용체에 의한 신호전달의 억제; 하나 이상의 톤-유사 수용체에 의한 신호전달의 억제; JAK-STAT 신호전달 경로의 억제; 활성화된 B 세포 (NF κB)의 핵 인자 카파-경쇄-인핸서의 억제; PLC  $\gamma$ /PKC/칼슘 동원의 억제; PI3K/Akt, Ras/MAPK 신호전달의 억제; 하나 이상의 염증성 수용체, 예컨대 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상 상에서 발현된 CD86의 감소된 발현; 하나 이상의 CD33-의존적 유전자 의 발현을 증가시키고; 과괴된 CD33-의존적 유전자 발현의 정규화; 및 하나 이상의 ITAM-의존적 유전자, 예컨대 NFAT 전사 인자의 발현의 감소.

[0148]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 하기를, 제한 없이, 포함하여 CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 나타낸다: 종양 침윤 CD3<sup>+</sup> T 세포의 수의 증가; CD14<sup>+</sup> 골수 세포, 예컨대 혈액 내에 존재하는 종양 침윤 CD14<sup>+</sup> 골수 세포 및 CD14<sup>+</sup> 골수 세포에서 CD33의 세포 수준의 감소; CD14<sup>+</sup> 골수 세포, 예컨대 혈액 내에 존재하는 CD14<sup>+</sup> 골수 세포 및 종양 침윤 CD14<sup>+</sup> 골수 세포의 수의 감소; 하나 이상의 세포, 예컨대 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)에서 PD-L1, PD-L2, B7-H7, B7-H3, CD200R, CD163, 및/또는 CD206 수준의 감소; 고형 종양의 고형 성장 속도의 감소; 종양 부피의 감소; 하나 이상의 PD-1 억제제의 효능의 증가; 하나 이상의 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법, 예컨대 CTL4, 아데노신 경로, PD-L1, PD-L2, OX40, TIM3, LAG3, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 표적하는 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법의 효능의 증가; 하나 이상의 화학요법 제제의 효능의 증가, 선택적으로 여기서 화학요법 제제 중 하나 이상은 켐시타빈, 카페시타빈, 안트라사이클린, 독소루비신 (Adriamycin<sup>®</sup>), 에피루비신 (Ellence<sup>®</sup>), 탁산, 파클리탁셀 (Taxol<sup>®</sup>), 도세탁셀 (Taxotere<sup>®</sup>), 5-플루오로우라실 (5-FU), 사이클로포스파미드 (Cytoxan<sup>®</sup>), 카보플라틴 (Paraplatin<sup>®</sup>), 옥살리플라틴 (Eloplatin<sup>®</sup>), 류코보린, 테마졸라미드 (Temodar<sup>®</sup>), 및 이들의 임의의 조합임; 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)의 존재에서 T 세포의 증식의 증가; 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)의 분화, 생존, 및/또는 하나 이상의 기능의 억제; 및 화학 또는 방사성 독소에 접합될 때, 고형 종양 및 관련된 혈관에서 CD33-발현 면역억제 비-종양형성 골수 세포 및/또는 비-종양형성 CD14-발현 세포의 사멸.

[0149]

일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 본 개시내용의 CD33 단백질 및 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 억제하고, 상기 리간드는 하기를, 제한 없이, 포함한다: 적혈구 상에서 발현된 CD33 리간드, 박테리아 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 세포자멸적 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 종양 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 바이러스 상에서 발현된 CD33 리간드, 수지상 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 신경 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 신경교 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 미세아교세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 별아교세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 베타 아밀로이드 플라크 상의 CD33 리간드, 타우 엉킴 상의 CD33 리간드, 질환 유발 단백질 상의 CD33 리간드, 질환 유발 웹타이드 상의 CD33 리간드, 대식세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 천연 살해 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, T 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, T 헬퍼 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 세포독성 T 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, B 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 종양-매립된 면역억제 수지상 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 종양-매립된 면역억제 대식세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 골수-유래된 억제 세포 상에서 발현되는 CD33 리간드, 조절 T 세포 상에서 발현된 CD33 리간드, 분비된 뮤신, 시알산, 시알산-함유 당지질, 시알산-함유 당단백질, 알파-2,6-연결된 시알산-함유 당지질, 알파-2,6-연결된 시알산-함유 당단백질, 알파-2,3-연결된 시알산-함유 당지질, 알파-2,3-연결된 시알산-함유 당단백질, 알파-1-산 당단백질 (AGP), CD24 단백질, 및 강글리오사이드.

[0150]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 세포의 표면 상에서 발현된 본 개시내용의 CD33 단백질에 결합하고 노출 항체는 CD33 단백질과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 억제시킨다. 일부 구현예에서, 본 CD33의 CD33 단백질에 결합하는 본 개시내용의 항-CD33 항체는 세포 표면 상의 또는 세포 내부의 이들 단백질과 상호작용하도록 이용가능한 CD33의 효과적인 수준을 감소시켜서 단백질과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 억제시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 CD33 단백질에 결합하는 본 개시내용의 항-CD33 항체는 CD33의 분해를 유도하여 CD33 단백질과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 억제시킨다.

[0151]

본 명세서에 사용된 바와 같이, CD33의 수준은 CD33을 인코딩하는 유전자의 발현 수준; CD33을 인코딩하는 하나

이상의 전사체의 발현 수준; CD33 단백질의 발현 수준; 및/또는 세포 내에 및/또는 세포 표면 상에 존재하는 CD33 단백질의 양을 지칭할 수 있다. 유전자 발현, 전사, 번역, 및/또는 단백질 존재도 또는 국재화의 수준을 측정하기 위한 임의의 종래 기술에서 공지된 방법은 CD33의 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0152]

추가적으로, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 하기를 예방하고, 상기 위험을 감소시키거나 치료하는데 사용될 수 있다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 크로이펠즈-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 멸립, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 갖는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이어가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낫은 골 밀도, 골다공증, 골형성, 골화성 질환, 골의 파แตก병, 하기를 포함하는 암: 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 혀암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, CD33를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노소스 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이시마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박ter 제주니 감염, 나이세리아 메닝기디티스 감염, I형 HIV, 및/또는 혈모필루스 인플루엔자. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 필요로 하는 개체에서 하나 이상의 면역 세포의 생존, 성숙, 기능성, 이동, 또는 증식을 유도 또는 촉진하기 위해; 또는 필요로 하는 개체에서 조절 T 세포, 종양-매립된 면역억제 수지상 세포, 종양-매립된 면역억제 대식세포, 골수-유래된 억제 세포, 종양-관련된 대식세포, 급성 골수 백혈병 (AML) 세포, 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 세포, 및/또는 만성 골수 백혈병 (CML) 세포의 활성, 기능성, 또는 생존을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 단클론성 항체이다.

[0153]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 CD33의 세포 수준 (예를 들면, 세포 표면 수준, 세포내 수준, 및/또는 총 수준)을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 CD33의 하향조절을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 CD33의 절단을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 CD33의 내재화를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 CD33의 흘리기를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 CD33의 탈민감화를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 CD33을 일시적으로 활성화하기 위해 리간드 모방체로서 작용한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 리간드 모방체로서 작용하고 CD33을 일시적으로 활성화한 후, CD33의 세포 수준의 감소 및/또는 CD33와 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)의 억제를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 리간드 모방체로서 작용하고 CD33을 일시적으로 활성화한 후, CD33의 분해를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 리간드 모방체로서 작용하고 CD33을 일시적으로 활성화한 후, CD33의 절단을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 리간드 모방체로서 작용하고 CD33을 일시적으로 활성화한 후, CD33의 내재화를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 리간드 모방체로서 작용하고 CD33을 일시적으로 활성화한 후, CD33의 흘리기를 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 리간드 모방체로서 작용하고 CD33을 일시적으로 활성화한 후, CD33 발현의 하향조절을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 리간드 모방체로서 작용하고 CD33을 일시적으로 활성화한 후, CD33의 탈민감화를 유도한다.

[0154]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체는 인간 항체, 인간화된 항체, 이중특이적 항체, 단클론성 항체, 다가 항체, 또는 키메라 항체이다. 그와 같은 항체의 예시적인 설명은 본 개시내용 전체에서 발견된다.

[0155]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 포유류 CD33 단백질을, 제한 없이, 포함하는 인간 CD33, 또는 이의 동족체에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 인간 CD33에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 인간 CD33에 특이적으로 결합하고 다른 종으로부터 CD33 오쏘로그 및 동족체와 교차-반응하지 않는다.

[0156]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 세포의 표면 상에서 발현된 본 개시내용의 CD33 단백질에 결합하고 표면-발현된 CD33 단백질에 결합 후 본 개시내용의 하나 이상의 CD33 활성을 조절한다 (예를 들면, 유도

또는 억제시킨다). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 불활성 항체이다.

[0157] **항-CD33 항체-결합 영역**

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 형태적 에피토프를 결합시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 불연속 CD33 에피토프를 결합시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 불연속 CD33 에피토프는 2 이상의 웨პ타이드, 3 이상의 웨პ타이드, 4 이상의 웨პ타이드, 5 이상의 웨პ타이드, 6 이상의 웨პ타이드, 7 이상의 웨პ타이드, 8 이상의 웨პ타이드, 9 이상의 웨პ타이드, 또는 10 이상의 웨პ타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 하나 이상의 웨პ타이드를 포함하는 CD33 에피토프를 결합시킬 수 있다. 본 명세서에 개시된 바와 같이, CD33 에피토프는 서열번호: 1의 아미노산 서열에 상응하는 포유류 CD33 단백질 상의 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상, 10 이상, 11 이상, 12 이상, 13 이상, 14 이상, 15 이상, 16 이상, 17 이상, 18 이상, 19 이상, 또는 20 이상 아미노산 잔기, 또는 서열번호: 1의 아미노산 서열의 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상, 10 이상, 11 이상, 12 이상, 13 이상, 14 이상, 15 이상, 16 이상, 17 이상, 18 이상, 19 이상, 또는 20 이상 아미노산 잔기를 포함하는 하나 이상의 웨პ타이드를 포함할 수 있다.

[0159] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체에 의해 결합된 CD33 에피토프와 동일하거나 상기와 중첩하는 인간 CD33의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체에 의해 결합된 동일한 CD33 에피토프를 본질적으로 결합시킨다.

[0160] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체의 결합을 경쟁적으로 억제시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 CD33에 결합을 위하여 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD33 항체와 경쟁한다.

[0161] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 표 3A-3C, 4A-4C, 5A-5D, 6A-6D, 7 및 8에서 열거된 임의의 항체로부터 선택된 적어도 하나의 항체의 결합을 경쟁적으로 억제시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, AB-H66, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 항체의 결합을 경쟁적으로 억제시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 항-CD33 항체의 부재 하에서 CD33에의 결합에 비교된 때, 항-CD33 항체가 약 50% 내지 100% 범위의 양만큼 CD33에 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, AB-H66, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체의 결합을 감소시키는 경우 CD33에 결합을 위하여, AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, AB-H66, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체와 경쟁한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 항-CD33 항체의 부재 하에서 CD33에의 결합에 비교된 때, 항-CD33 항체가 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%만큼 CD33에 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-



AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, AB-H66, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체의 양에 비교하여 약 2-배, 3-배, 4-배, 5-배, 6-배, 7-배, 8-배, 9-배, 10-배, 15-배, 20-배, 25-배, 30-배, 35-배, 40-배, 45-배, 50-배, 55-배, 60-배, 65-배, 70-배, 75-배, 80-배, 85-배, 90-배, 또는 100-배 과량으로 존재한다.

[0162] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 표 3A-3C, 4A-4C, 5A-5D, 6A-6D, 7 및 8에서 열거된 임의의 항체로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 CD33 에피토프와 동일하거나 상기와 중첩하는 인간 CD33의 에피토프에 결합시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, AB-H66으로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 CD33 에피토프와 동일하거나 상기와 중첩하는 인간 CD33의 에피토프에 결합한다.

[0163] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 표 3A-3C, 4A-4C, 5A-5D, 6A-6D, 7 및 8에서 열거된 임의의 항체로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 동일한 CD33 에피토프를 본질적으로 결합시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, AB-H66으로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 동일한 CD33 에피토프를 본질적으로 결합시킨다. 항체가 결합하는 에피토프의 상세한 예시적 맵핑 방법은 Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols", in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)에서 제공된다.

[0164] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 CD33에 결합을 위하여 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, AB-H66, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체와 경쟁한다.

[0165] 종래 기술, 예컨대 BIACore 분석, ELISA 검정, 또는 유동 세포분석법에서 공지된 임의의 적합한 경쟁 또는 CD33 결합 검정은 항-CD33 항체가 CD33에 결합을 위하여 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, AB-H66, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체와 경쟁하는지를 결정하는데 이용될 수 있다. 예시적인 경쟁 검정에서, 고정된 CD33 또는 세포 표면 상의 CD33을 발현시키는 세포 CD33 (예를 들면, 인간 또는 비-인간 영장류)에 결합하는 제1 표지된 항체 그리고 CD33에 결합하기 위해 제1 항체와 결합하는 이의 능력에 대해 시험된 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액에서 인큐베이션된다. 제2 항체는 하이브리도마 상청액에서 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정된 CD33 또는 세포 CD33를 발현시키는 세포는 제1 표지된 항체를 포함하지만 제2 비표지된 항체를 포함하지 않는 용액에서 인큐베이션된다. 제1 항체의 CD33에의 결합이 허용된 조건 하에서 인큐베이

선된 후, 과량의 미결합된 항체는 제거되고, 고정된 CD33 또는 세포 CD33을 발현시키는 세포와 관련된 표지의 양은 측정된다. 고정된 CD33 또는 세포 CD33을 발현시키는 세포와 관련된 표지의 양이 대조군 샘플에 대해 시험 샘플에서 실질적으로 감소되면, 제2 항체는 CD33에 결합을 위하여 제1 항체와 경쟁한다는 것을 나타낸다. 참조, Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

[0166] 항-CD33 항체 경쇄 및 중쇄 가변 영역

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 3A-3C에서 나타난 바와 같이) HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3으로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들면, 1 이상, 2 이상, 또는 모두 3) HVRs를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 (표 3A-3C에서 나타난 바와 같이) HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)의 서열을 포함하는 HVR-H1, FIYPSNGITG (서열번호: 115)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 STVDYFDY (서열번호: 121)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

일부 구현예에서, HVR-H1은 식 I:  $GX_1X_2X_3TDYNX_4H$  (서열번호: 152) (식 중  $X_1$ 이 Y, A, 또는 V이고,  $X_2$ 가 T 또는 A이고,  $X_3$ 이 F, E, 또는 H이고,  $X_4$ 가 L, F, Y, 또는 N이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H1은 서열번호: 105-114로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 식 II:  $FIYPX_1NX_2IX_3G$  (서열번호: 153) (식 중  $X_1$ 이 S 또는 A이고,  $X_2$ 가 G, Q, R, 또는 V이고,  $X_3$ 이 T 또는 R이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 서열번호: 115-120으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 식 III:  $SX_1VDYFDX_2$  (서열번호: 154) (식 중  $X_1$ 이 T, D, F, 또는 S이고,  $X_2$ 가 Y, D, 또는 L이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 서열번호: 121-126으로부터 선택된 서열을 포함한다.

일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 식 I에 따른 HVR-H1, 식 II에 따른 HVR-H2, 및 식 III에 따른 HVR-H3을 포함하고, 항체는 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)의 서열을 포함하는 HVR-H1, FIYPSNGITG (서열번호: 115)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 STVDYFDY (서열번호: 121)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 105-114로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H1, 및 서열번호: 115-120으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 서열번호: 121-126으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 항체는 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)의 서열을 포함하는 HVR-H1, FIYPSNGITG (서열번호: 115)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 STVDYFDY (서열번호: 121)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 (표 3A 내지 3C에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15, 및 이들의 임의의 조합의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 하기의 하나 이상을 포함하고: (a) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-H1 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-H2 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-H3 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-H3 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 그리고 항체는 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)의 서열을 포함하는 HVR-H1, FIYPSNQITG (서열번호: 115)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 STVDYFDY (서열번호: 121)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

[0172] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 FIYPSNQITG (서열번호: 119)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 FIYPSNQITG (서열번호: 118)을 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0173] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 4A-4C에서 나타난 바와 같이) HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 으로부터 선택된 하나 이상 (예를 들면, 1 이상, 2 이상, 또는 모두 3) HVRs를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 (표 4A-4C에서 나타난 바와 같이) HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 RASQSVSTSTYSYM (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 HVR-L1, YASNLES (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 QHSWEIPLT (서열번호: 146)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

[0174] 일부 구현예에서, HVR-L1은 식 IV:  $X_1X_2SQX_3VX_4X_5STYSYMH$  (서열번호: 155) (식 중  $X_1$ 이 R 또는 K이고,  $X_2$ 가 A, G, 또는 V이고,  $X_3$ 이 S 또는 D이고,  $X_4$ 가 S, G, 또는 H이고,  $X_5$ 가 T 또는 A이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L1은 서열번호: 127-134로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L2는 식 V:  $YX_1X_2X_3X_4X_5S$  (서열번호: 156) (식 중  $X_1$ 이 A, V, 또는 E이고,  $X_2$ 가 S, V, 또는 F이고,  $X_3$ 이 N, A, Y, 또는 F이고,  $X_4$ 가 L 또는 V이고,  $X_5$ 가 E, G, 또는 N이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L2는 서열 번호: 135-145로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 식 VI:  $X_1HSX_2X_3X_4PLX_5$  (서열번호: 157) (식 중  $X_1$ 이 Q 또는 E이고,  $X_2$ 가 W 또는 E이고,  $X_3$ 이 E 또는 A이고,  $X_4$ 가 I 또는 L이고,  $X_5$ 가 T 또는 E이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-13은 서열번호: 146-151로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0175] 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 식 IV에 따른 HVR-L1, 식 V에 따른 HVR-L2, 및 식 VI에 따른 HVR-L3을 포함하고, 항체는 RASQSVSTSTYSYM (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 HVR-L1, YASNLES (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 QHSWEIPLT (서열번호: 146)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 127-134로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L1, 및 서열번호: 135-145로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 서열번호: 146-151로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고, 항체는 RASQSVSTSTYSYM (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 HVR-L1, YASNLES (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 QHSWEIPLT (서열번호: 146)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

[0176] 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 (표 4A 내지 4C에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.3, AB-14.4, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, 또는 AB-64.8, 및 이들의 임의의 조합의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함한다.

[0177] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 하기의 하나 이상을 포함하고: (a) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11,

AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-L1 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-L2 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-L3 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 그리고 항체는 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 HVR-L1, YASNLES (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 QHSWEIPLT (서열번호: 146)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

[0178] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0179] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 3A-3C에서 나타난 바와 같이) HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3으로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들면, 1 이상, 2 이상, 또는 모두 3) HVRs를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (표 4A-4C에서 나타난 바와 같이) HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3으로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들면, 1 이상, 2 이상, 또는 모두 3) HVRs를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 (표 3A-3C에서 나타난 바와 같이) HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 (표 4A-4C에서 나타난 바와 같이) HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)의 서열을 포함하는 HVR-H1, FIYPSNGITG (서열번호: 115)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 STVDYFDY (서열번호: 121)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 HVR-L1, YASNLES (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 QHSWEIPLT (서열번호: 146)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

[0180] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 식 I에 따른 HVR-H1, 식 II에 따른 HVR-H2, 및 식 III에 따른 HVR-H3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 식 IV에 따른 HVR-L1, 식 V에 따른 HVR-L2, 및 식 VI에 따른 HVR-L3을 포함하고, 항체는 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)의 서열을 포함하는 HVR-H1, FIYPSNGITG (서열번호: 115)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 STVDYFDY (서열번호: 121)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 HVR-L1, YASNLES (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 QHSWEIPLT (서열번호: 146)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 105-114로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H1, 및 서열번호: 115-120으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 서열번호: 121-126으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 127-134로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L1, 및 서열번호: 135-145로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 서열번호: 146-151로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고, 항체는 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)의 서열을 포함하는 HVR-H1, FIYPSNGITG (서열번호:

115)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 STVDYFDY (서열번호: 121)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 HVR-L1, YASNLES (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 QHSWEIPLT (서열번호: 146)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

[0181]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 3A 내지 3C에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15, 및 이들의 임의의 조합의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (표 4A 내지 4C에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.3, AB-14.4, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, 또는 AB-64.8, 및 이들의 임의의 조합의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 항체는 (표 3A 내지 3C 및 4A 내지 4C에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함한다.

[0182]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 하기의 하나 이상을 포함하고: (a) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-H1 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-H2 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-H3 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 그리고 상기 항체는 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)의 서열을 포함하는 HVR-H1, FIYPSNGITG (서열번호: 115)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 STVDYFDY (서열번호: 121)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니고; 상기 경쇄 가변 영역은 하기의 하나 이상을 포함하고: (a) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-

63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-L1 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 항체 B-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-L2 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 HVR-L3 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 그리고 상기 항체는 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)의 서열을 포함하는 HVR-L1, YASNLES (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 QHSWEIPLT (서열번호: 146)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 아니다.

[0183] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 FIYPSNRITG (서열번호: 119)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하는 HVR-H3, 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 FIYPSNQITG (서열번호: 118)을 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하는 HVR-H3, 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0184] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 34-72로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 7에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 FIYPSNRITG (서열번호: 119)를 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 FIYPSNQITG (서열번호: 118)을 포함하는 HVR-H2, 및 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0185] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 77-101로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 8에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3,

AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현 예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현 예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0186]

일부 구현 예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 34-72로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 77-101로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현 예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현 예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 86의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현 예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 7에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 중쇄 가변 영역 및 (표 8에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현 예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 FIYPSNRITG (서열번호: 119)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현 예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아미노산 서열 GYTFTDYNLH (서열번호: 105)를 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 FIYPSNQITG (서열번호: 118)를 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 SDVDYFDY (서열번호: 122)를 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 아미노산 서열 RASQSVSTSTYSYMH (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 YASNLES (서열번호: 135)를 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 QHSWEIPLT (서열번호: 146)을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0187]

일부 구현 예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 34, 40, 42, 52, 53, 및 73-76으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현 예에서, 항체는 (표 7에서 나타난 바와 같이) AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 또는 AB-H66의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현 예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 77, 86, 및 102로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현 예에서, 항체는 (표 8에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 또는 AB-H66의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현 예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 34, 40, 42, 52, 53, 및 73-76으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 77, 86, 및 102로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현 예에서, 항체는 (표 7에서 나타난 바와 같이) AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 또는 AB-H66의 중쇄 가변 영역, 및 (표 8에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 또는 AB-H66의 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0188]

본 개시내용의 임의의 항체는 세포주에 의해 생산될 수 있다. 일부 구현 예에서, 세포주는 포유류 세포주일 수 있다. 특정 구현 예에서, 세포주는 하이브리도마 세포주일 수 있다. 다른 구현 예에서, 세포주는 효모 세포주일

수 있다. 항체 생산에 적합한 종래 기술에서 공지된 임의의 세포주는 본 개시내용의 항체를 생산하는데 사용될 수 있다. 항체 생산의 예시적인 세포주는 본 개시내용 전체에 기재된다.

[0189] 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 또는 AB-H66으로부터 선택된 항-CD33 단클론성 항체이다.

[0190] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 52의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1의 HVR-L1 아미노산 서열,

(b) 항체 AB-64.1의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0191]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 58의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 58의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.1의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.1의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 58의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 58의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 58의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 58의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.1의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.1의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.1의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.1의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.1의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.1의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.1의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0192]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.2의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 59의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.2의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다.

적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.2의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 59의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.2의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.2의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.2의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.2의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 59의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.2의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.2의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 59의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.2의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.2의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.2의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.2의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.2의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.2의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.2의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.2의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.2의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.2의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0193] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.3의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.3의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.3의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.3의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.3의 경쇄 가변 도메인 아

미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.3의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.3의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.3의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.3의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 60의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.3의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.3의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.3의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.3의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.3의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.3의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.3의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.3의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.3의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.3의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0194] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.4의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 61의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.4의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.4의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 61의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.4의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.4의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.4의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.4의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 61의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중

쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.4의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.4의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 61의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.4의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.4의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.4의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.4의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.4의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.4의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.4의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.4의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.4의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.4의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0195] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.5의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.5의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.5의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.5의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.5의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.5의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.5의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.5의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.5의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항

체 CD33의 또는 서열번호: 62의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.5의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.5의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.5의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.5의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.5의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.5의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.5의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.5의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.5의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.5의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0196]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.6의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 63의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.6의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.6의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 63의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.6의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.6의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.6의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.6의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 63의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.6의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.6의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 63의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.6의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.6의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.6의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.6의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함

하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.6의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.6의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.6의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.6의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.6의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.6의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0197] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.7의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 64의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.7의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.7의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 64의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.7의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.7의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.7의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.7의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 64의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.7의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 64의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.7의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 64의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 64의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.7의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.7의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.7의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.7의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.7의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.7의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체

AB-64.1.7의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.7의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.7의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0198]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.8의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 65의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.8의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.8의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 65의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.8의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.8의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.8의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.8의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 65의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.8의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 65의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.8의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 65의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 65의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.8의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.8의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.8의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.8의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.8의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.8의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.8의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.8의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.8의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.8의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0199]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.9의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 66의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.9의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는

서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.9의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 66의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.9의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.9의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.9의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.9의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 66의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.9의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.9의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 66의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.9의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.9의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.9의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.9의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.9의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.9의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.9의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.9의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.9의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0200] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 67의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 67의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.10의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-

H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.10의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 67의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 67의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.10의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.10의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.10의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.10의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.10의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.10의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.10의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0201] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 68의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 68의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.11의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.11의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 68의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.11의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다.

도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 68의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 68의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 68의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.11의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.11의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.11의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.11의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.11의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.11의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.11의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0202] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.12의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.12의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예

에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 69의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.12의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.12의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.12의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.12의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.12의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.12의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.12의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0203]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.13의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 52의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.13의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.13의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.13의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인

(VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.13의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.13의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.13의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.13의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0204]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 71의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 71의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.14의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.14의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 71의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 71의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 71의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 71의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.14의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.14의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.14의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.14의 또는

서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.14의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.14의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.14의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0205]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 72의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 72의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.15의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AB-64.1.15의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 72의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 72의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 72의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 CD33의 또는 서열번호: 72의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.15의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.15의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.15의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항체 AB-64.1.15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고 치환 (예를 들면, 기준 서열에 대해 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-CD33 항체는 CD33에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 항체 AB-64.1.15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5 아미노산은 항체 AB-64.1.15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 86의 아미노산 서열에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되고 있다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVRs 외부 영역에서 (즉, FR 영역에서) 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 선택적으로, 항-CD33 항체는, 그 서열의 번역후 변형을 포함하는, 항체 AB-64.1.15의 또는 서열번호: 86의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 HVRs를 포함한다: (a) 항체 AB-64.1.15의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AB-64.1.15의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AB-64.1.15의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0206]

일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항-CD33 단클론성 항체 AB-64.1.2이다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 본질적으로 동일한 CD33 에피토프를 AB-64.1.2로서 결합시키는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 단클론성 항체 AB-64.1.2의 중쇄 가변 도메인의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 단클론성 항체 AB-64.1.2의 경쇄 가변 도메인의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을

포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 단클론성 항체 AB-64.1.2의 중쇄 가변 도메인의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 그리고 경쇄 가변 도메인의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 단리된 항체이다.

[0207] 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 항-CD33 단클론성 항체 AB-64.1.8이다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 본질적으로 동일한 CD33 에피토프를 AB-64.1.8로서 결합시키는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 단클론성 항체 AB-64.1.8의 중쇄 가변 도메인의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 단클론성 항체 AB-64.1.8의 경쇄 가변 도메인의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 단리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 단클론성 항체 AB-64.1.8의 중쇄 가변 도메인의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 그리고 경쇄 가변 도메인의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 단리된 항체이다.

[0208] 특정 구현예에서, 항-CD33 항체는 길항체 항체이다. 특정 구현예에서, 항-CD33 항체는 길항체 항체 또는 불활성 항체이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 IgG 부류 IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 IgG 부류의 것이고 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는다.

[0209] 추가의 항-CD33 항체, 예를 들면, 본 개시내용의 CD33 단백질에 특이적으로 결합하는 항체는, 종래 기술에서 공지된 다양한 검정에 의해 그들의 물리적/화학 특성 및/또는 생물학적 활성에 대해 확인, 선별, 및/또는 특성규명될 수 있다.

[0210] *Fc 감마 수용체에 결합할 수 있는 항-CD33 항체*

[0211] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 Fc 감마 수용체에 결합하는 능력을 보유한다. 일부 구현예에서, 수용체 활성화와 양립할 수 있는 정확한 에피토프 특이성을 가질 때의 항체는 상기 항체를 클러스터링하고 예를 들면, CD33 수용체를 일시적으로 자극할 수 있는 특징을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 항체는 그 뒤에 CD33 분해, CD33 탈민감화, CD33 절단, CD33 내재화, CD33 훌리기, CD33 발현의 하향조절, 및/또는 리소좀 CD33의 분해를 유도하여 CD33 발현 및/또는 CD33 단백질의 하나 이상의 활성의 장기적 억제제로서 작용할 수 있다.

[0212] *생체내*, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 수용체를 클러스터링하고 다중 잠재적 기전 중 임의의 하나 이상에 의해 CD33을 일시적으로 활성화할 수 있다. 인간 항체의 일부 아이소타입 예컨대 IgG2는 그의 특유의 구조로 인해, 클러스터 수용체를 클러스터링하는 고유 능력을 가지거나 군집형태의 배치구성에서 수용체를 보유하고, 이로써 Fc 수용체에 결합하지 않고 수용체 예컨대 CD33을 일시적으로 활성화한다 (예를 들면, White 등, (2015) Cancer Cell 27, 138-148).

[0213] 일부 구현예에서, 다른 항체는 인접한 세포 상의 Fcg 수용체에 결합하여 수용체 (예를 들면, CD33)을 클러스터링한다. 일부 구현예에서, 항체의 불변 IgG Fc 영역의 Fcg 수용체에의 결합은 항체의 응집으로 이어질 수 있고, 항체는 이어서 그의 가변 영역을 통해 결합하는 수용체를 응집시킬 수 있다 (Chu 등 (2008) Mol Immunol, 45:3926-3933; 및 Wilson 등, (2011) Cancer Cell 19, 101-113). 일부 구현예에서, 사이토카인 분비, 산화적 폭발, 증가된 식균작용, 및 향상된 항체-의존적, 세포-매개된 세포독성 (ADCC)를 유도하지 않는 억제성 Fcg 수용체 FcgR (FcgrIIIB)에 대한 결합이 생체내 항체를 클러스터링하는 바람직한 방식인 것은, FcgrIIIB에 대한 결합이 부정적인 면역 반응 효과와 관련없기 때문이다.

[0214] 본 개시내용의 항-CD33 항체가 수용체를 클러스터링하는 다른 기전이 있다. 예를 들면, 함께 가교결합되는 항체 단편 (예를 들면, Fab 단편)은 상기에 기재된 바와 같이 Fcg 수용체에 결합하는 Fc 영역을 갖는 항체와 유사한 방식으로 수용체 (예를 들면, CD33)을 클러스터링하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 가교결합된 항체 단편 (예를 들면, Fab 단편)은, 세포 표면 상의 수용체 클러스터링을 유도하고 표적 상의 적절한 에피토프 (예를 들면, CD33)에 결합하면, 효능제 항체로서 일시적으로 기능할 수 있다.

[0215] 따라서, 일부 구현예에서, CD33 단백질을 결합시키는 본 개시내용의 항체는, 그의 에피토프 특이성으로 인해, CD33에 결합하고 하나 이상의 CD33 활성을 일시적으로 활성화한 후에, 예를 들면, CD33의 세포 수준을 감소시키고, 하나 이상의 CD33 활성을 억제하고/하거나, CD33과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 억제하는 항체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 항체는 CD33 상의 리간드-결합 부위에 결합할 수 있고 천연 리간드의 작용을 일시적으로 모방할 수 있거나, 리간드-결합 부위가 아닌 하나 이상의 도메인에 결합하여 신호를 전달하기 위해 표적 항원을 자극할 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 항체는 리간

드 결합을 방해하지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 CD33 상의 리간드-결합 부위에의 결합 여부와는 무관하게, 항체는 그 뒤에 CD33 분해, CD33 탈민감화, CD33 절단, CD33 내재화, CD33 흘리기, CD33 발현의 하향조절, 및/또는 리소좀 CD33의 분해를 유도하여 CD33 발현 및/또는 CD33 단백질의 하나 이상의 활성의 억제제로서 장기간 작용할 수 있다.

[0216]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 일시적으로 유도하는 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 세포에서 발현된 CD33 단백질에 결합한 후에 하나 이상의 활성을 일시적으로 유도한다. 일부 구현예에서, CD33 단백질은 세포 표면 상에서 발현된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체에 의해 일시적으로 유도된 CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 하기를, 제한 없이, 포함할 수 있다: Src 계열 티로신 키나아제, 예컨대 LCK 및 FYN에 의한 Tyr-340 및 Tyr-358의 인산화; 티로신-특이 단백질 포스파타제 SHP1 및 SHP2의 동원 및 상기예의 결합; 다이나미니-1에 대한 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자로서 작용하는 PLC-감마1의 동원 및 상기예의 결합; SH2-도메인 함유 단백질 (예를 들면, Crk1)의 동원 및 상기예의 결합; 비장 티로신 키나아제 Syk의 동원 및 상기예의 결합; SH3-SH2-SH3 성장 인자 수용체-결합된 단백질 2 (Grb2)의 동원 및 상기예의 결합; 다중 SH2-함유 단백질의 동원 및 상기예의 결합; 단백질 키나아제 C에 의한 Ser-307 및 Ser-342의 인산화; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포 중성구, 및/또는 미세아교세포에서 하나 이상의 항-염증성 사이토카인, IL-4, IL-10, IL-13, IL-35, IL-16, TGF-베타, IL-1Ra, G-CSF, 및 TNF, IFN-베타1a, IFN-베타1b, 또는 IL-6에 대한 가용성 수용체의 조절된 발현; 세포내 칼슘 동원의 감소; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포에서 하나 이상의 전-염증성 사이토카인, IFN-α4, IFN-β, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, IL-20 패밀리 일원, LIF, IFN-감마, OSM, CNTF, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, IL-33, CRP, IL-33, MCP-1, 및 MIP-1-베타의 조절된 발현; C1qa, C1qb, C1qc, C1s, C1r, C4, C2, C3, ITGB2, HMOX1, LAT2, CASP1, CSTA, VSIG4, MS4A4A, C3AR1, GPX1, TyroBP, ALOX5AP, ITGAM, SLC7A7, CD4, ITGAX, PYCARD, CD14, CD16, HLA-DR, 및 CCR2로부터 선택된 하나 이상의 단백질의 조절된 발현; 세포외 신호-조절된 키나아제 (ERK) 인산화의 억제; 다중 세포 단백질 상의 티로신 인산화의 증가; C-C 케모카인 수용체 7 (CCR7)의 조절된 발현; CCL19 및 CCL21 발현 세포를 향한 미세신경교 세포 화학주성의 억제; 포스포이노시티드 3-키나아제의 활성화; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포 및/또는 미세아교세포의 세포성장의 감소; 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, M2 미세아교세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, 및/또는 M2 대식세포에 의해 유도된 T 세포 증식의 감소; 파골세포 생산의 억제, 파골세포생성의 감소된 속도, 또는 둘 모두; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포의 생존의 감소; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포의 증식의 감소; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포 중 하나 이상의 기능의 감소; 중성구, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 과립구, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및/또는 M2 미세아교세포의 성숙의 억제; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포의 세포사 및 세포자멸사의 증가; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포의 증식의 감소; 단핵구, 대식세포, T 세포, 수지상 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포의 전체 기능성의 감소, ITAM 함유 수용체의 인산화; ITAM 신호전달을 매개하는 신호전달 분자의 인산화; 패턴 인식 수용체의 활성화를 감소시키고; 톤-유사 수용체의 활성화의 감소; 세포 및 단백질 잔해의 청소능과 관련된 손상의 활성화의 감소; CD33과 이의 리간드 중 하나 이상 사이의 상호작용; CD33과 공-수용체 예컨대 CD64 사이의 상호작용; 세포자멸적 뉴런 청소능, 기능이상 시냅스 청소능, 신경 조직 잔해 청소능, 비-신경 조직 잔해 청소능, 박테리아 또는 다른 이물질 청소능, 질환 유발 단백질 청소능, 및 종양 세포 청소능으로부터 선택된 청소능의 하나 이상의 유형의 감소; 세포자멸적 뉴런, 신경 조직 잔해, 비-신경 조직 잔해, 박테리아, 다른 이물질, 질환 유발 단백질, 질환 유발 웨პ타이드, 질환 유발 핵산, 질환 유발 지질, 또는 종양 세포 중 하나 이상의 식균작용

의 억제; 질환 유발 핵산의 청소능의 억제로서, 상기 질환 유발 핵산은 안티센스 GGCCCC (G2C4) 반복체-팽창 RNA임; 하기로부터 선택된 질환 유발 단백질의 청소능의 활성화: 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 이의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독률 72), c9RAN단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅턴, 칼시토닌, 초파산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이뇨 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 젤솔린, 캐라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩타이드 반복체 (DPR) 펩타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩타이드; 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 급성 골수 백혈병, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 및 갑상선암으로부터 선택된 암의 상이한 유형에 대한 유익한 면역 반응의 억제; 하기로부터 선택된 신경적 장애의 상이한 유형에 대한 유익한 면역 반응의 억제: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 크로이펠츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 본태 떨림, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 갖는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 괴질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 및 다발성 경화증; 하기로부터 선택된 염증성 및 감염성 장애의 상이한 유형에 대한 유익한 면역 반응의 억제: 낭창, 급성 및 만성 결장염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 낮은 골 밀도, 골다공증, 골형성, 골화성 질환, 및 골의 과袈병; 세포자멸적 뉴런, 신경 조직 잔해, 기능이상 시냅스, 비-신경 조직 잔해, 박테리아, 다른 이물질, 질환 유발 단백질, 질환 유발 펩타이드, 질환 유발 핵산, 또는 종양 세포 중 하나 이상의 식균작용의 억제로서, 상기 질환 유발 핵산은 안티센스 GGCCCC (G2C4) 반복체-팽창 RNA일 수 있고, 질환 유발 단백질은 하기를 포함할 수 있고: 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 이의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독률 72), c9RAN단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅턴, 칼시토닌, 초파산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이뇨 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 젤솔린, 캐라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩타이드 반복체 (DPR) 펩타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩타이드, 그리고 종양 세포는 하기로부터 선택된 암일 수 있음: 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 또는 갑상선암; 종양 세포 상의 CD33 리간드에의 결합; 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교세포, T 세포, 중성구, 및/또는 대식세포상의 CD33 리간드에의 결합; 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상에 의한 종양 세포 사멸의 억제; 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상의 항-종양 세포 증식 활성의 억제; 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상의 항-종양 세포 전이 활성의 억제; 면역억제 수지상 세포, 면역억제 대식세포, 골수-유래된 억제 세포, 종양-관련된 대식세포, 또는 조절 T 세포의 촉진; 하나 이상의 ITAM 모티프 함유 수용체, 예컨대 TREM1, TREM2, Fcgr, DAP10, 및 DAP12의 억제; 모티프 D/Ex0-2YxxL/IX6-8YxxL/I (서열번호:247)를 함유하는 하나 이상의 수용체의 억제; 하나 이상의 패턴 인식 수용체 (PRRs), 예컨대 병원체-관련된 분자 패턴 (PAMPs)를 확인하는 수용체, 및 손상-관련된 분자 패턴 (DAMPs)를 확인하는 수용체에 의한 신호전달의 억제; 하나 이상의 톤-유사 수용체에 의한 신호전달의 억제; JAK-STAT 신호전달 경로의 억제; 활성화된 B 세포 (NF  $\kappa$  B)의 핵 인자 카파-경쇄-인핸서의 억제; PLC  $\gamma$  /PKC/칼슘 동원의 억제; PI3K/Akt, Ras/MAPK 신호전달의 억제; 하나 이상의 염증성 수용체, 예컨대 미세아교세포, 대식세포, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 또는 세포독성 T 세포 중 하나 이상 상에서 발현된 CD86의 조절된 발현; 하나 이상의 CD33-의존적 유전자의 발현의 증가; 파괴된 CD33-의존적 유전자 발현의 정규화; 및 하나 이상의 ITAM-의존적 유전자, 예컨대 NFAT 전사 인자의 발현의 감소. 본 개시내용의 항-CD33 항체는 종래 기술에서 공지되고 본 명세서에서 개시된 임의의 적합한 기술 또는 검정을 이용하여 CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 일시적으로 유도하는 그의 능력에 대해

시험될 수 있다. 그와 같은 항체가 일시적으로 유도하는 활성파는 무관하게, 그와 같은 항체는 그 뒤에 CD33 분해, CD33 탈민감화, CD33 절단, CD33 내재화, CD33 훌리기, CD33 발현의 하향조절, 및/또는 리소좀 CD33의 분해를 유도하여 CD33 발현 및/또는 CD33 단백질의 하나 이상의 활성의 장기적 억제제로서 작용할 수 있다. 일부 구현예에서, CD33 항체는 Fc 수용체에의 결합파는 독립적으로 CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 일시적으로 유도한다.

[0217]

예시적인 항체 Fc 아이소타입 및 변형은 아래 표 B에서 제공된다. 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체에 결합할 수 있는 본 개시내용의 항-CD33 항체는 아래 표 B에서 열거된 Fc 아이소타입을 갖는다.

**표 B: Fc 감마 수용체를 결합시킬 수 있는 예시적 항-CD33 항체 Fc 아이소타입**

| Fc 아이소타입     | 돌연변이 (EU 넘버링 체계)                                                                                               |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IgG1         | N297A                                                                                                          |
| IgG1         | D265A 및 N297A                                                                                                  |
| IgG1         | D270A                                                                                                          |
| IgG1         | L234A 및 L235A<br>L234A 및 G237A<br>L234A 및 L235A 및 G237A                                                        |
| IgG1         | D270A, 및/또는 P238D, 및/또는 L328E, 및/또는 E233D, 및/또는 G237D 및/또는 H268D, 및/또는 P271G, 및/또는 A330R                       |
| IgG1         | P238D 및 L328E 및 E233D 및 G237D 및 H268D 및 P271G 및 A330R                                                          |
| IgG1         | P238D 및 L328E 및 G237D 및 H268D 및 P271G 및 A330R                                                                  |
| IgG1         | P238D 및 S267E 및 L328F 및 E233D 및 G237D 및 H268D 및 P271G 및 A330R                                                  |
| IgG1         | P238D 및 S267E 및 L328F 및 G237D 및 H268D 및 P271G 및 A330R                                                          |
| IgG2         | V234A 및 G237A                                                                                                  |
| IgG4         | L235A 및 G237A 및 E318A                                                                                          |
| IgG4         | S228P 및 L236E                                                                                                  |
| IgG2/4 하이브리드 | IgG2 aa 118 to 260 및 IgG4 aa 261 내지 447<br>H268Q 및 V309L; 및 A330S 및 P331S                                      |
| IgG1         | C226S 및 C229S 및 E233P 및 L234V 및 L235A                                                                          |
| IgG1         | L234F 및 L235E 및 P331S                                                                                          |
| IgG2         | C232S 또는 C233S                                                                                                 |
| IgG2         | A330S 및 P331S                                                                                                  |
| IgG1         | S267E 및 L328F<br>S267E 단독                                                                                      |
| IgG2         | S267E 및 L328F                                                                                                  |
| IgG4         | S267E 및 L328F                                                                                                  |
| IgG2         | 카파 (경쇄) LC 를 가진 WT HC<br>카파 LC를 가진 HC C127S<br>카파 LC C214S<br>카파 LC C214S 및 HC C233S<br>카파 LC C214S 및 HC C232S |

[0218]

| Fc 아이소타입                             | 돌연변이 (EU 넘버링 체계)                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | P330S 및 P331S 돌연변이와 함께 상기 열거된 임의의 돌연변이<br>WT IgG1의 F(ab')2 단편 및 상기 열거된 임의의 돌연변이                                                                                                                                          |
| IgG1                                 | 불변 중 1(CH1) 및 IgG1의 힌지 영역을 With CH1로 그리고<br>IGg2의 힌지 영역을<br>ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT<br>YTCNVVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP (서열번호: 166)<br><br>카파 LC로 치환 |
| IgG1                                 | A330L/A330S 및/또는 L234F 및/또는 L235E 및/또는 P331S와 함께 상기 열거된 임의의 돌연변이                                                                                                                                                         |
| IgG1, IgG2, 또는 IgG4                  | M252Y 및/또는 S254T 및/또는 T256E와 함께 상기 열거된 임의의 돌연변이                                                                                                                                                                          |
| 마우스 IgG1,<br>마우스 IgG2a,<br>마우스 IgG2b | 마우스 질환 모델용                                                                                                                                                                                                               |
| IgG4                                 | WT                                                                                                                                                                                                                       |
| IgG1                                 | E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W 및/또는 이들의 임의의 조합과 함께 상기 열거된 임의의 돌연변이.                                                                                                                |
| IgG2                                 | E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W 및/또는 이들의 임의의 조합과 함께 상기 열거된 임의의 돌연변이.                                                                                                                |

[0219]

[0220] 표 C에 기재된 아이소타입 외에, 그리고 이론에 의한 구속됨 없이, 인간에서 Fcg 수용체 I, IIA, IIC, IIIA, IIIB 및/또는 마우스에서 Fcg 수용체 I, III 및 IV에 결합하는 인간 IgG1 또는 IgG3 아이소타입 및 이의 돌연변이체 (예를 들면 Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 2009, 20:685-691)를 갖는 항체는, 또한, 일시적 효능제 항체로서 작용할 수 있는 것으로 생각된다.

[0221]

일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다. 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 임의의 조합으로 하기: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 위치 (EU 또는 Kabat 넘버링에 따른 잔기 위치)에 Fc 영역에서 하나 이상 (예를 들면, 1 이상, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상, 10 이상, 11 이상, 12 이상, 또는 모두 13) 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 L243A, L235A, 및 P331A에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 L243A, L235A, P331A에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 K322A 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 P331S 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 A330S, P331S, 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 K322A, A330S, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 A330S, P331S, 및 E430G에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 C127S에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E345R, E430G 및 S440Y에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 L243A, L235A, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함한다.

[0222]

특정 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 IgG2 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 인간 IgG2 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG2 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 억제성 Fc 수용체

는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fc γ IIB)이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, Fc 영역은 (예를 들면, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대한) 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 V234A (Alegre 등, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), G237A (Cole 등 (1999) *Transplantation*, 68:563-571), H268Q, V309L, A330S, P331S (US 2007/0148167; Armour 등 (1999) *Eur J Immunol* 29: 2613-2624; Armour 등 (2000) *The Haematology Journal* 1(Suppl.1):27; Armour 등 (2000) *The Haematology Journal* 1(Suppl.1):27), C232S, 및/또는 C233S (White 등(2015) *Cancer Cell* 27, 138-148), S267E, L328F (Chu 등, (2008) *Mol Immunol*, 45:3926-3933), M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되고, 상기 아미노산 위치는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다.

[0223] 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 C127S 아미노산 치환을 함유하는 중쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 아이소타입을 가지며, 상기 아미노산 위치는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다 (White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle 등, (2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753-762; 및 WO2008079246).

[0224] 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 C214S 아미노산 치환을 함유하는 카파 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 아이소타입을 가지며, 상기 아미노산 위치는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다 (White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle 등, (2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753-762; 및 WO2008079246).

[0225] 특정 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 IgG1 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 마우스 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG1 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fc γ IIB)이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, Fc 영역은 (예를 들면, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대한) 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 N297A (Bolt S 등 (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411), D265A (Shields 등 (2001) *R. J. Biol. Chem.* 276, 6591-6604), D270A, L234A, L235A (Hutchins 등 (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:11980-11984; Alegre 등, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), G237A (Alegre 등 (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등 (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), P238D, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G, A330R, C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E (McEarchern 등, (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P331S (Sazinsky 등, (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, T256E, N297Q, P238S, P238A, A327Q, A327G, P329A, K322A, 및/또는 T394D로부터 선택되고, 상기 아미노산 위치는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다.

[0226] 일부 구현예에서, 항체는 IgG2 아이소타입 중쇄 불변 도메인 1(CH1) 및 헌지 영역을 포함한다 (White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148). 특정 구현예에서, IgG2 아이소타입 CH1 및 헌지 영역은 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKC CVECPPC (서열번호:166)의 아미노산 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, 항체 Fc 영역은 S267E 아미노산 치환, L328F 아미노산 치환, 또는 둘 모두, 및/또는 N297A 또는 N297Q 아미노산 치환을 함유하고, 상기 아미노산 위치는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다.

[0227] 특정 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 IgG4 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 인간 IgG4 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG4 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fc γ IIB)이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, Fc 영역은 (예를 들면, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대한) 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 L235A, G237A, S228P, L236E (Reddy 등, (2000) *J Immunol*, 164:1925-1933), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되고, 상기 아미노산 위치는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다.

[0228] 특정 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 하이브리드 IgG2/4 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체-결합 항체는 인간 IgG2의 EU, 또는 Kabat 넘버링에 따른 아미노산 118 내지 260 및 인간 IgG4의 EU, 또는 Kabat 넘버링에 따른 아미노산 261-447을 함유하는 아미노산 서열을 포함한다 (WO 1997/11971; WO 2007/106585).

- [0229] 특정 구현예에서, 항체는 마우스 IgG4 불변 영역을 함유한다 (Bartholomaeus, 등 (2014). *J. Immunol.* 192, 2091-2098).
- [0230] 일부 구현예에서, Fc 영역은 추가로, EU, 또는 Kabat 넘버링에 따른 A330L, L234F; L235E, 또는 P331S; 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 함유한다.
- [0231] 특정 구현예에서, 항체는 C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에 Fc 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기의 넘버링은 EU 또는 Kabat 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, L243A, L235A, 및 P331S에서 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 P331S에서 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 K322A에서 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, A330S, 및 P331S에서 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, A330S, 및 P331S에서 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 A330S에서 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 P331S에서 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 S267E 및 L328F에서 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 C127S에서 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E345R, E430G 및 S440Y에서 아미노산 치환을 함유하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 L243A, L235A, 및 P331S에서 아미노산 치환을 포함하고, 여기에서 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.
- [0232] 불활성 항체
- [0233] 또 다른 부류의 본 개시내용의 항-CD33 항체는 불활성 항체를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "불활성" 항체는 그의 표적 항원 (예를 들면, CD33)에 특이적으로 결합하지만, 항원 기능을 조절 (예를 들면, 감소/억제 또는 활성화/유도)하지 않는 항체를 지칭한다. 예를 들어, CD33의 경우에, 불활성 항체는 CD33의 세포 수준을 조절하지 않으며, CD33와 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 조절하지 않거나, CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 조절하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포 표면 상의 CD33를 클러스터링하는 능력을 갖지 않는 항체는, 수용체 활성화와 양립가능한 에피토프 특이성을 가질지라도 불활성 항체일 수 있다.
- [0234] 일부 구현예에서, CD33 단백질을 결합시키는 항체는 CD33을 결합하지만, 이의 에피토프 특이성, 또는 특징으로 인해, CD33의 세포 수준을 감소시키고/거나 CD33와 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 억제시키지 않는 항체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 항체는, 예를 들어, 독소 (예를 들면, 화학치료제)를 종양 세포로 수송하기 위해 카고로서 사용될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시 내용의 항체는 CD33을 결합시키지만 CD33의 세포 수준을 감소시킬 수 없고, CD33와 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 억제시킬 수 없거나, CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 유도할 수 없는 불활성 항체이다.
- [0235] 세포 상의 CD33의 세포 수준을 감소시키거나 그렇지 않는 항체는 하나 이상의 Fcg 수용체에 대한 감소된 결합을 나타내는 불활성 Fc 영역과 조합될 수 있다. 그와 같은 Fc 영역 및 변형의 예는 아래 표 D에서 제공된다. 일부 구현예에서, 불활성 Fc 영역을 갖는 항체는 아래 표 D에서 열거된 Fc 아이소타입을 갖는다.
- [0236] 억제성 항-CD33 항체
- [0237] 본 개시내용의 항-CD33 항체의 제3 부류는 하나 이상의 CD33 활성을 차단시키거나 달리 억제시키는 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, CD33 단백질을 결합시키는 항체는 CD33의 세포 수준 (예를 들면, CD33의 세포 표면 수준)을 감소시키고, CD33 및/또는 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 억제시키고, CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 억제시키는 항체를 포함할 수 있다. 그와 같은 항체는 CD33과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 예방하거나 하나 이상의 CD33 리간드의 존재에서 CD33의 세포 세포질로의 세포외 도입으로서 신호 형질도입을 예방하여 CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 억제시킨다. 항

체는 또한 CD33 분해, CD33 탈민감화, CD33 절단, CD33 내재화, CD33 훌리기, CD33 발현의 하향조절, 및/또는 리소좀 CD33의 분해를 유도하여 CD33의 세포 표면 수준을 감소시켜서 CD33 단백질의 하나 이상의 활성을 억제시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 항-CD33 항체는 CD33을 일시적으로 활성화시킬 수 없다.

[0238] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 본 개시내용의 일시적 효능제 항-CD33 항체의 에피토프 특이성을 가질 수 있지만, Fcg 수용체에 결합할 수 없는 Fc 도메인을 가지며, 따라서 예를 들어, CD33의 일시적인 클러스터링 및 활성화가 불가능하다.

[0239] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 제한 없이, 하나 이상의 하기 활성을 갖는다: CD33 단백질의 하나 이상의 CD33 리간드, 예컨대 시알산-함유 당지질 또는 시알산-함유 당단백질에의 결합을 감소시키는 능력, 사이토카인 신호전달 (SOCS) 단백질 (예를 들면, SOCS3 단백질)의 억제제의 CD33 단백질에의 결합을 감소시키는 능력, 프로테아솔 CD33의 분해 단백질을 증가시키는 능력, 순환 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, T 세포, 및/또는 미세아교세포의 표면 상의 CD33의 기능성 발현을 감소시키는 능력, Src 계열 티로신 키나아제 예컨대 LCK 및 FYN에 의한 Tyr-340 및 Tyr-358의 인산화를 감소시키는 능력, 티로신-특이적 단백질 포스파타제 SHP1 및 SHP2의 동원 및 상기에 결합하는 능력, 구아닌 뉴클레오타이드로서 작용하는 PLC-g1의 동원 및 상기에 결합하는 능력, 다이나민-1에 대한 인자 교환, Crkl의 동원 및 상기에 결합하는 능력, 비장 티로신 키나아제 Syk의 동원 및 상기에 결합하는 능력, SH3-SH2-SH3 성장 인자 수용체-결합된 단백질 2 (Grb2)의 동원 및 상기에 결합하는 능력, 다중 SH2 함유 단백질의 동원 및 상기에 결합하는 능력, 세포내 칼슘 동원을 증가시키는 능력, 전-염증성 사이토카인 IL-1 $\beta$ , IL-8, 및 TNF- $\alpha$ 의 생산을 조절하는 능력 생산, 포스포이노시티드 3-키나아제의 활성화를 증가시키는 능력, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, T 세포, 및/또는 미세아교세포의 성장을 증가시키는 능력, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, T 세포, 및/또는 미세아교세포의 생존을 증가시키는 능력, 다중 세포 단백질상의 티로신 인산화를 증가시키는 능력, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 및/또는 미세아교세포의 식세포 활성을 증가시키는 능력, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, T 세포, 및/또는 미세아교세포의 세포 증식을 증가시키는 능력, ITAM 신호전달을 매개하는 신호전달 분자의 인산화를 증가시키는 능력, 패턴 인식 수용체의 기능을 증가시키는 능력, 툴-유사 수용체의 기능을 증가시키는 능력, 손상-관련된 분자 패턴 (DAMP) 수용체의 기능을 증가시키는 능력, C-C 케모카인 수용체 7 (CCR7)의 발현을 조절하는 능력, 그리고 세포 및 단백질 잔해의 청소능을 증가시키는 능력.

[0240] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 하나 이상의 Fcg 수용체에 대한 감소된 결합을 나타내는 Fc 영역을 갖는다. 그와 같은 Fc 영역 및 변형의 예는 아래 표 D에서 제공된다. 일부 구현예에서, 항체는 아래 표 D에서 열거된 Fc 아이소타입을 갖는다.

[0241] Fc 감마 수용체에 감소된 결합을 가진 항체 Fc 아이소타입

[0242] 일부 구현예에서, Fc 감마 수용체에 감소된 결합을 가진 항-CD33 항체는 아래 표 C에서 열거된 Fc 아이소타입을 갖는다.

표 C: Fc 감마 수용체에 감소된 결합을 가진 예시적 항-CD33 항체 Fc 아이소타입

| Fc 아이소타입            | 돌연변이 (EU 넘버링 체계)                                                                       |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| IgG1                | N297A 또는 N297Q 및/또는 D270A                                                              |
| IgG1                | D265A, D270A, 및/또는 N297A                                                               |
| IgG1                | L234A 및 L235A                                                                          |
| IgG2                | V234A 및 G237A                                                                          |
| IgG4                | F235A 및 G237A 및 E318A<br>E233P 및/또는 F234V<br>N297A 또는 N297Q                            |
| IgG4                | S228P 및 L236E<br>S241P<br>S241P 및 L248E<br>S228P 및 F234A 및 L235A                       |
| IgG2                | H268Q 및 V309L 및 A330S 및 P331S                                                          |
| IgG1                | C220S 및 C226S 및 C229S 및 P238S                                                          |
| IgG1                | C226S 및 C229S 및 E233P 및 L234V, 및 L235A                                                 |
| IgG1                | E233P 및 L234V 및 L235A 및 G236-결실된<br>P238A<br>D265A<br>N297A<br>A327Q 또는 A327G<br>P329A |
| IgG1                | K322A 및 L234A 및 L235A                                                                  |
| IgG1                | L234F 및 L235E 및 P331S                                                                  |
| IgG1 또는 IgG4        | T394D                                                                                  |
| IgG2                | C232S 또는 C233S<br>N297A 또는 N297Q                                                       |
| IgG2                | V234A 및 G237A 및 P238S 및 H268A 및 V309L 및<br>A330S 및 P331S                               |
| IgG1, IgG2, 또는 IgG4 | 델타 a, b, c, ab, ac, g 변형                                                               |
| IgG1                | A330L 또는 L234F 및/또는 L235E 및/또는 P331S와 함께 상기<br>열거된 임의의 돌연변이                            |
| IgG1, IgG2, 또는 IgG4 | M252Y 및/또는 S254T 및/또는 T256E와 함께 상기 열거된<br>임의의 돌연변이                                     |

[0243]

[0244] 특정 구현예에서, 항-CD33항체는 IgG1 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 마우스 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG1 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 영역은 (예를 들면, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대한) 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다.

[0245]

일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 N297A, N297Q (Bolt S 등 (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411), D265A, D270A, L234A, L235A (McEarchern 등, (2007) *Blood*, 109:1185-1192), C226S, C229S (McEarchern 등, (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P238S (Davis 등, (2007) *J Rheumatol*, 34:2204-2210), E233P, L234V (McEarchern 등, (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P238A, A327Q, A327G, P329A (Shields RL. 등, (2001) *J Biol Chem.* 276(9):6591-604), K322A, L234F, L235E (Hezareh, 등, (2001) *J Virol* 75, 12161-12168; Oganesyan 등, (2008). *Acta Crystallographica* 64, 700-704), P331S (Oganesyan 등, (2008) *Acta Crystallographica* 64, 700-704), T394D (Wilkinson 등 (2013) *MAbs* 5(3): 406-417), A330L, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되고, 상기 아미노산 위치는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다. 특정 구현예에서, Fc 영역은 추가로 EU 또는 Kabat 넘버링 규약에 따른 글리신 236에 상응하는 위치에서 아미노산 결실을 포함한다.

[0246]

일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약에 따른 C220S 아미노산 치환을 함유하는 중체 불변 영역을 갖는 IgG1 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 추가로 EU 또는 Kabat 넘버링 규약에

따라 A330L, L234F; L235E, 및/또는 P331S로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 함유한다. 특정 구현예에서, 항-CD33 항체는 IgG2 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 인간 IgG2 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG2 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 영역은 (예를 들면, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대한) 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 P238S, V234A, G237A, H268A, H268Q, H268E, V309L, N297A, N297Q, V309L, A330S, P331S, C232S, C233S, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되고, 상기 아미노산 위치는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다 (Vafa O. 등, (2014) *Methods* 65:114-126).

[0247] 특정 구현예에서, 항-CD33 항체는 IgG4 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 인간 IgG4 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG4 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 영역은 (예를 들면, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대한) 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 E233P, F234V, L235A, G237A, E318A (Hutchins 등, (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:11980-11984), S228P, L234A/F234A, L236E, S241P, L248E (Reddy 등, (2000) *J Immunol*, 164:1925-1933; Angal 등, (1993) *Mol Immunol*, 30(1):105-8; US 8614299 B2; Vafa O. 등, (2014) *Methods* 65:114-126), T394D, M252Y, S254T, T256E, N297A, 및/또는 N297Q로부터 선택되고, 상기 아미노산 위치는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG4 아이소타입을 갖고, 잔기 위치 228에서 S228P 아미노산 치환, 잔기 위치 234에서 F234A 아미노산 치환, 및 잔기 위치 235에서 L235A 아미노산 치환을 포함한다 (EU 넘버링에 따른 잔기 위치).

[0248] 일부 구현예에서, Fc 영역은 추가로 M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 치환을 함유하고, 상기 아미노산 위치는 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다.

[0249] 추가 IgG 돌연변이

[0250] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 IgG1 변이체 중 하나 이상은 A330L 돌연변이 (Lazar 등, (2006) *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:4005-4010), 또는 L234F, L235E, 및/또는 P331S 돌연변이 중 하나 이상 (Sazinsky 등, (2008) *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:20167-20172)와 조합될 수 있고, 상기 아미노산 위치는 보체 활성화를 제거하기 위해 EU 또는 Kabat 넘버링 규약을 따른다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 IgG 변이체는 인간 혈청에서 항-CD33 항체 반감기를 향상시키기 위해 하나 이상의 돌연변이와 조합될 수 있다 (예를 들면 EU 또는 Kabat 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T, T256E 돌연변이) (Da11'Acqua 등, (2006) *J Biol Chem*, 281:23514-23524; 및 Strohl 등, (2009) *Current Opinion in Biotechnology*, 20:685-691).

[0251] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 IgG4 변이체는 항체 안정화를 향상시키기 위해 EU 또는 Kabat 넘버링 규약에 따른 S228P 돌연변이 (Angal 등, (1993) *Mol Immunol*, 30:105-108) 및/또는 Peters 등, (2012) *J Biol Chem*, 13:287(29):24525-33)에 기재된 하나 이상의 돌연변이와 조합될 수 있다.

[0252] 이중특이적 항체

[0253] 본 개시내용의 특정 측면은 본 개시내용의 CD33 단백질 및 제2 항원 상의 하나 이상의 도메인에 결합하는 이중 특이적 항체이다. 이중특이적 항체를 생성하는 방법은 종래 기술에서 잘 알려져 있고, 본 명세서에서 기재된다. 일부 구현예에서, 이중특이적 본 개시내용의 항체는 본 개시내용의 CD33 단백질의 하나 이상의 아미노산 잔기, 예컨대 인간 CD33의 하나 이상의 아미노산 잔기 (서열번호: 1), 또는 서열번호: 1의 아미노산 잔기에 상응하는 CD33 단백질 상의 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 제1 항원 및 제2 항원을 인식한다. 일부 구현예에서, 제1 항원은 CD33 단백질 또는 그의 천연 발생 변이체이다. 일부 구현예에서, 제2 항원은 또한 CD33 단백질, 또는 그의 천연 발생 변이체이다. 일부 구현예에서, 제2 항원은 상기 혈액-뇌-장벽을 가로질러 수송을 촉진하는 항원이다 (참조, 예를 들면, Gabathuler R., *Neurobiol Dis*, 37 (2010) 48-57). 그와 같은 제2 항원은, 제한 없이, 하기를 포함한다: 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지질단백질 수용체 관련된 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, 11ama 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 페네티라틴, 폴리-아르기닌 웨타이드, 안지오펩 웨타이드 예컨대 ANG1005 (참조, 예를 들면, Gabathuler, 2010), 및 혈액-뇌 장벽 내피 세포 상에 풍부한 다른 세포 표면 단백질 (참조, 예를 들면, Daneman 등, *PLoS One*, 2010 Oct 29;5(10):e13741). 일부 구현예에서, 제2 항원은 질환 유발 단백질이고, 이 단백질은, 제한 없이, 하기를 포함한다: 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 이의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독틀 72), c9RAN

단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅턴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이뇨 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 겔솔린, 케라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 면역 생성물, 디펩타이드 반복체 (DPR) 웨პ타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 웨პ타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 웨პ타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 웨პ타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 웨პ타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 웨პ타이드. 일부 구현예에서, 제2 항원은 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, CD38, TIGIT, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR, LAG3, DR-5, CD39, CD70, CD73, TREM1, TREM2, 시글렉-5, 시글렉-7, 시글렉-9, 시글렉-11, SirpA, CD47, CSF1-수용체, CD3, 및 포스파티딜세린을, 제한 없이, 포함하는, 하나 이상의 면역 세포 상에 발현된 리간드 및/ 또는 단백질이다. 일부 구현예에서, 제2 항원은 하나 이상의 종양 세포 상에서 발현되는 단백질, 지질, 다당류, 또는 당지질이다.

#### [0254] 항체 단편

본 개시내용의 특정 측면은 본 개시내용의 CD33 단백질, CD33 단백질의 천연 발생 변이체, 및 CD33 단백질의 질환 변이체 중 하나 이상에 결합하는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv 또는 scFv 단편이다.

일부 구현예에서, 항체 단편은 하기로부터 선택된 질환 유발 단백질에 특이적으로 결합하는 제2 CD33 항체 및/ 또는 하나 이상의 항체와 조합으로 사용된다: 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 이의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독률 72), c9RAN단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅턴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이뇨 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 겔솔린, 케라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복체-관련된 비-ATG (RAN) 면역 생성물, 디펩타이드 반복체 (DPR) 웨პ타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 웨პ타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 웨პ타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 웨პ타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 웨პ타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 웨პ타이드, 및 이들의 임의의 조합; 또는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 면역조절 단백질에 결합하는 하나 이상의 항체: CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, CD38, TIGIT, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR, LAG3, DR5, CD39, CD70, CD73, TREM1, TREM2, CD47, CSF-1 수용체, 시글렉-5, 시글렉-7, 시글렉-9, 시글렉-11, 포스파티딜세린, 및 이들의 임의의 조합.

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체 단편은 본 개시내용의 항-CD33 항체 중 임의의 것과 동일한 에피토프에 결합하는 기능성 단편일 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 상응하는 전장 항체의 동일한 에피토프를 갖지만 훨씬 더 작은 분자량을 갖는 본 개시내용의 항-CD33 항체 또는 항체 단편의 소형화된 버전이다. 그와 같은 소형화된 항-CD33 항체 단편은 더 나은 뇌 침투 능력 및 더 짧은 반감기를 가질 수 있는데, 이것은 이미지형성 및 진단 유용성에 유리하다 (참조 예를 들면, Lutje S 등, *Bioconjug Chem.* 2014 Feb 19;25(2):335-41; Tavare R 등, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jan 21; 111(3):1108-13; 및 Wiehr S 등, *Prostate.* 2014 May; 74(7):743-55). 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체 단편은 이들의 상응하는 전장 항체와 비교하여 더 나은 뇌 침투를 갖고/갖거나 이들의 상응하는 전장 항체와 비교하여 더 짧은 반감기를 갖는다.

#### [0258] 항체 프레임워크

본 명세서에 기재된 항체 중 임의의 것은 추가로 프레임워크를 포함한다. 일부 구현예에서, 프레임워크는 인간 면역글로불린 프레임워크이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항체 (예를 들면, 항-CD33 항체)는 상기 구현예 중 임의의 것에서와 같이 HVR을 포함하고 추가로 수용체 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 포함한다. 인간 면역글로불린 프레임워크는 인간 항체의 일부일 수 있거나, 비-인간 항체는 하나 이상의 내인성 프레임워크를 인간 프레임워크 영역(들)로 대체하여 인간화될 수 있다. 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 하기를 비체한적으로 포함한다: "최적화" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (참조, 예를 들면, Sims 등 *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정한 하위그룹의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조, 예를 들면, Carter 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta 등 *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 인간 성숙한

(체세포로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역 (참조, 예를 들면, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 및 선별 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조, 예를 들면, Baca 등, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok 등, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0260]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 5A-5D에서 나타난 바와 같이) VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들면, 1 이상, 2 이상, 3 이상, 또는 모두 4) 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR1은 식 VII: QVQLVQSGAEVKPGX<sub>1</sub>SVKX<sub>2</sub>SCKAS (서열번호: 158) (식 중 X<sub>1</sub>이 A 또는 S이고, X<sub>2</sub>가 V 또는 I이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR1은 서열번호: 2-4로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR2는 서열번호: 5의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR3은 식 VIII: X<sub>1</sub>AX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>RX<sub>7</sub>TX<sub>8</sub>TVDX<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>STX<sub>12</sub>YMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 159) (식 중 X<sub>1</sub>이 Y 또는 S이고, X<sub>2</sub>가 Q 또는 E이고, X<sub>3</sub>이 K 또는 D이고, X<sub>4</sub>가 F 또는 D이고, X<sub>5</sub>가 Q, F, E, 또는 T이고, X<sub>6</sub>이 G, D, 또는 H이고, X<sub>7</sub>이 V 또는 A이고, X<sub>8</sub>이 M 또는 L이고, X<sub>9</sub>가 T, N, 또는 Q이고, X<sub>10</sub>이 S 또는 P이고, X<sub>11</sub>이 T 또는 A이고, X<sub>12</sub>가 V 또는 A이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR3은 서열번호: 6-19로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR4는 식 IX: WGQGTLX<sub>1</sub>TVSS (서열번호: 160) (식 중 X<sub>1</sub>이 V 또는 L이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH FR4는 서열번호: 20-21로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 식 VII에 따른 VH FR1, 서열번호: 5의 서열을 포함하는 VH FR2, 식 VIII에 따른 VH FR3, 및 식 IX에 따른 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 2-4로부터 선택된 서열을 포함하는 VH FR1, 서열번호: 5의 서열을 포함하는 VH FR2, 서열번호: 6-19로부터 선택된 서열을 포함하는 VH FR3, 및 서열번호: 20-21로부터 선택된 서열을 포함하는 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 7에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0261]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 6A-6D에서 나타난 바와 같이) VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들면, 1 이상, 2 이상, 3 이상, 또는 모두 4) 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR1은 식 X: X<sub>1</sub>IX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>TQSPX<sub>4</sub>SLX<sub>5</sub>X<sub>6</sub>SX<sub>7</sub>GX<sub>8</sub>RX<sub>9</sub>TIX<sub>10</sub>C (서열번호: 161) (식 중 X<sub>1</sub>이 D 또는 G이고, X<sub>2</sub>가 Q 또는 V이고, X<sub>3</sub>이 M 또는 L이고, X<sub>4</sub>가 S 또는 D이고, X<sub>5</sub>가 S, P, 또는 A이고, X<sub>6</sub>이 A 또는 V이고, X<sub>7</sub>이 V 또는 L이고, X<sub>8</sub>이 D 또는 E이고, X<sub>9</sub>가 V 또는 A이고, X<sub>10</sub>이 T, N, 또는 D이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR1은 서열번호: 22-26으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR2는 식 XI: WYQQKPGX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>PKLLIK (서열번호: 162) (식 중 X<sub>1</sub>이 K 또는 Q이고, X<sub>2</sub>가 A 또는 P이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR2는 서열번호: 27-28로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR3은 식 XII: GVPX<sub>1</sub>RFSGSGSGTDFTLTISSLQX<sub>2</sub>EDX<sub>3</sub>AX<sub>4</sub>YYC (서열번호: 163) (식 중 X<sub>1</sub>이 S 또는 D이고, X<sub>2</sub>가 P 또는 A이고, X<sub>3</sub>이 F, L, 또는 V이고, X<sub>4</sub>가 T 또는 V이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR3은 서열번호: 29-31로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR4는 식 XIII: FGQGTKLEIX<sub>1</sub> (서열번호: 164) (식 중 X<sub>1</sub>이 K 또는 E이다)에 따른 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL FR4는 서열번호: 32-33으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 식 X에 따른 VL FR1, 식 XI에 따른 VL FR2, 식 XII에 따른 VL FR3, 및 식 XIII에 따른 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 22-26으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR1, 서열번호: 27-28로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR2, 서열번호: 29-31로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR3, 및 서열번호: 32-33으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 8에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-

14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0262] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 5A-5D에서 나타난 바와 같이) VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들면, 1 이상, 2 이상, 3 이상, 또는 모두 4) 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (표 6A-6D에서 나타난 바와 같이) VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4로부터 선택된 하나 이상의 (예를 들면, 1 이상, 2 이상, 3 이상, 또는 모두 4) 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 식 VII에 따른 VH FR1, 서열번호: 5의 서열을 포함하는 VH FR2, 식 VIII에 따른 VH FR3, 및 식 IX에 따른 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 식 X에 따른 VL FR1, 식 XI에 따른 VL FR2, 식 XII에 따른 VL FR3, 및 식 XIII에 따른 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 서열번호: 2-4로부터 선택된 서열을 포함하는 VH FR1, 서열번호: 5의 서열을 포함하는 VH FR2, 서열번호: 6-19로부터 선택된 서열을 포함하는 VH FR3, 및 서열번호: 20-21로부터 선택된 서열을 포함하는 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호: 22-26으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR1, 서열번호: 27-28로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR2, 서열번호: 29-31로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR3, 및 서열번호: 32-33으로부터 선택된 서열을 포함하는 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 (표 7에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (표 8에서 나타난 바와 같이) 항체 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, 또는 AB-64.1.15의 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

### CD33 활성

#### 면역-관련된 단백질의 조절된 발현

[0265] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 세포에서 발현된 CD33 단백질에 결합 후 PD-L1, PD-L2, B7-H2, B7-H3, CD200R, CD163 및/또는 CD206의 발현을 조절할 수 있다. 조절된 (예를 들면, 증가된 또는 감소된) 발현은, 제한 없이, 유전자 발현에서의 조절, 전사 발현에서의 조절, 또는 단백질 발현에서의 조절을 포함할 수 있다. 유전자, 전사 (예를 들면, mRNA), 및/또는 단백질 발현 결정을 위한 종래 기술에서 공지된 임의의 방법은 이용될 수 있다. 예를 들어, 노던 블랏 분석은 항-염증성 매개체 유전자 발현 수준을 결정하는데 이용될 수 있다. RT-PCR은 항-염증성 매개체 전사의 수준을 결정하는데 이용될 수 있고, 웨스턴 블랏 분석은 항-염증성 매개체 단백질 수준을 결정하는데 이용될 수 있다.

[0266] 본 명세서에 사용된 바와 같이, PD-L1, PD-L2, B7-H2, B7-H3, CD200R, CD163 및/또는 CD206은 본 개시내용의 항-CD33 항체로 처리된 대상체의 하나 이상의 세포내 이의 발현이 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포에서 발현된 PD-L1, PD-L2, B7-H2, B7-H3, CD200R, CD163 및/또는 CD206의 발현과 비교된 경우 조절 (예를 들면, 증가 또는 감소)되면 조절된 발현을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포내 PD-L1, PD-L2, B7-H2, B7-H3, CD200R, CD163 및/또는 CD206 발현과 비교된 경우 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%만큼 대상체의 하나 이상의 세포에서 PD-L1, PD-L2, B7-H2, B7-H3, CD200R, CD163 및/또는 CD206 발현을 조절할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33

항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포내 PD-L1, PD-L2, B7-H2, B7-H3, CD200R, CD163 및/또는 CD206 발현과 비교된 경우 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배만큼 대상체의 하나 이상의 세포에서 PD-L1, PD-L2, B7-H2, B7-H3, CD200R, CD163 및/또는 CD206 발현을 조절한다.

[0267] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 제한 없이, 하기를 포함하는, PD-L1, PD-L2, B7-H2, B7-H3, CD200R, CD163 및/또는 CD206의 비정상 수준과 관련된 질환 및/또는 병태의 예방, 상기의 위험 저하, 또는 치료에 유용하다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 크로이펠츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 축삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌출증, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 멸림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 갖는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낫은 골 밀도, 골다공증, 골형성, 골화성 질환, 골의 파แตก병, 하기를 포함하는 암: 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, CD33를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노소스 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에이루기노사 감염, 라이시마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닝기디티스 감염, I형 HIV, 및 해모필루스 인플루엔자.

[0268] 항원-특이적 T 세포 증식을 유도하기 위한 골수-유래된 수지상 세포의 능력의 향상 또는 정상화

[0269] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 세포에서 발현된 CD33 단백질에 결합 후 항원-특이적 T 세포 증식을 유도하기 위한 골수-유래된 수지상 세포의 능력을 향상 및/또는 정상화시킬 수 있다.

[0270] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 길항체 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 골수-유래된 수지상 세포에서 항원-특이적 T 세포 증식을 유도하기 위한 골수-유래된 수지상 세포의 능력에 비교된 경우 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%만큼 대상체의 하나 이상의 골수-유래된 수지상 세포에서 항원-특이적 T 세포 증식을 유도하기 위한 골수-유래된 수지상 세포의 능력을 향상 및/또는 정상화시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 길항체 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 골수-유래된 수지상 세포에서 항원-특이적 T 세포 증식을 유도하기 위한 골수-유래된 수지상 세포의 능력에 비교된 경우 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배만큼 대상체의 하나 이상의 골수-유래된 수지상 세포에서 항원-특이적 T 세포 증식을 유도하기 위한 골수-유래된 수지상 세포의 능력을 향상 및/또는 정상화시킬 수 있다.

[0271] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 제한 없이, 하기를 포함하는, 항원-특이적 T 세포 증식을 유도하기 위한 골수-유래된 수지상 세포의 감소된 또는 오조절된 능력과 관련된 질환 및/또는 병태의 예방, 상기의 위험 저하, 또는 치료에 유익하다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 크로이펠츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 축삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌출증, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장

질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 멸림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 루이스체를 갖는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 괴질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골 밀도, 골다공증, 골형성, 골화성 질환, 골의 파แตก병, 하기를 포함하는 암: 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, CD33를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노소마 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이시마니아 도노바니 감염, 그루 B 연쇄상구균 감염, 카필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닝기디티스 감염, I형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자.

[0272] *CD33-발현 세포의 증식 및 생존*

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 세포상에서 발현된 CD33 단백질에 결합 후 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 중성구, 파골세포, 피부의 랑게르ハン스 세포, 쿠퍼 세포, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 및 미세아교 세포의 증식, 생존, 및/또는 기능을 증가시킬 수 있다.

[0274] 미세아교 세포는 뇌 및 척수의 상주하는 대식세포인 신경교 세포의 유형이고, 따라서 중추신경계 (CNS)에서 활성 면역 방어의 제1 및 주요 형태로서 작용한다. 미세아교 세포는 뇌 내에 총 신경교 세포 집단의 20%를 구성한다. 미세아교 세포는 플라크, 손상된 뉴런 및 감염성 제제로 CNS를 일정하게 소거하는 종이다. 뇌 및 척수는 이들이 혈액-뇌 장벽으로서 공지된 일련의 내피 세포에 의해 바디의 나머지로부터 분리된다는 점에서 "면역 특권화된" 기관으로 간주되고, 이는 대부분의 병원체가 취약한 신경 조직에 도달하는 것을 예방한다. 감염성 제제가 뇌에 또는 혈액-뇌 장벽을 거쳐 직접적으로 도입되는 경우에서, 미세아교 세포는 염증을 제한하기 위해 그리고 감염성 제제를 이들이 민감성 신경 조직을 손상시키기 전에 파괴하기 위해 빠르게 반응해야 한다. 바디의 나머지로부터 항체의 이용불가능성 때문에 (소수의 항체는 혈액 뇌 장벽을 교차하기에 충분히 작다), 미세아교세포는 이물질을 인식할 수 있어야 하고, 이를 삼킬 수 있어야 하고, 항원-제시 세포 활성화 T 세포로서 작용할 수 있어야 한다. 상기 공정이 잠재적으로 치명적 손상을 예방하기 위해 빠르게 실시되어야 하기 때문에, 미세아교 세포는 CNS에서 작은 병리적 변화에 조차 극도로 민감성이다. 이들은 세포외 칼륨내 작은 변화에 조차 반응하는 특유의 칼륨 채널을 가짐으로써 부분적으로 상기 민감성을 달성한다.

[0275] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 대식세포는, 제한 없이, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, 및 M2 대식세포를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 미세아교 세포는, 제한 없이, M1 미세아교 세포, 활성화된 M1 미세아교 세포, 및 M2 미세아교 세포를 포함한다.

[0276] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 수지상 세포, 단핵구, 및/또는 대식세포상에서 CD80, CD83 및/또는 CD86의 발현을 증가시킬 수 있다.

[0277] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, T 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도는 본 개시내용의 항-CD33 항체로 처리된 대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 중성구, 파골세포, 피부의 랑게르ハン스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도가 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르ハン스 세포, 쿠퍼 세포, T 세포, 중성구, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도보다 더 크면 증가된 발현을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르ハン스 세포, 쿠퍼 세포, T 세포, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도에 비교된 경우, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%만큼 대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르ハン스 세포, 쿠퍼 세포, T 세포, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도를 증가시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파

골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, T 세포, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도에 비교된 경우, 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배만큼 대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, T 세포, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도를 증가시킬 수 있다.

[0278] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 제한 없이, 하기를 포함하는 수지상 세포, 중성구, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, T 세포, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 증가된 세포자멸사 및/또는 기능의 감소와 관련된 질환 및/또는 병태의 예방, 상기의 위험 저하, 또는 치료에 유익하다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 크로이펠츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 멸림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 갖는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 횡반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낫은 골 밀도, 골다공증, 골형성, 골화성 질환, 골의 파แตก병, 하기를 포함하는 암: 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 체장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, CD33를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노소마 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이시마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닝기디티스 감염, I형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자.

#### [0279] 면역 세포의 CD33-의존 활성화

[0280] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 길항체 항-CD33 항체는 세포독성 T 세포 헬퍼 T 세포 또는 둘 모두의 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 길항체 항-CD33 항체는, 제한 없이, 하기를 포함하는 종양을 포함하는 세포독성 T 세포 헬퍼 T 세포 또는 둘 모두의 감소된 활성과 관련된 질환 및/또는 병태의 예방, 상기의 위험 저하, 또는 치료에 유익하다: 고형 종양 예컨대 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 체장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, CD33를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노소마 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이시마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닝기디티스 감염, I형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자.

[0281] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 길항체 항-CD33 항체는 T 세포, 세포독성 T 세포, CD3<sup>+</sup> T 세포, 헬퍼 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 중성구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 활성, 및/또는 수에서 증가를 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 길항체 항-CD33 항체는 골수-유래 억제 세포 (MDSC)의 존재 하에서 T 세포, 세포독성 T 세포, CD3<sup>+</sup> T 세포, 헬퍼 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 중성구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 활성, 및/또는 수에서 증가를 유도한다.

[0282] 본 명세서에 사용된 바와 같이, T 세포, 세포독성 T 세포, CD3<sup>+</sup> T 세포, 헬퍼 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 중성구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 활성, 및/또는 수의 속도는 본 개시내용의 항-CD33 항체로 처리된 대상체에서 T 세포, 세포독성 T 세포, CD3<sup>+</sup> T 세포, 헬퍼 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 중성구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 활성, 및/또는 수의 속도보다 크면 증가된 속도를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체에서 T 세포, 세포독성 T 세포, CD3<sup>+</sup> T 세포, 헬퍼 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 중성구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 활성, 및/또는 수의 속도보다 크면 증가된 속도를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체에서 T 세포, 세포독성 T 세포, CD3<sup>+</sup> T 세포, 헬퍼 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구,

중성구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 활성, 및/또는 수의 수준에 비교된 경우 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%만큼 대상체에서 T 세포, 세포독성 T 세포, CD3<sup>+</sup> T 세포, 헬퍼 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 중성구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 활성, 및/또는 수를 증가시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체에서 T 세포, 세포독성 T 세포, CD3<sup>+</sup> T 세포, 헬퍼 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 중성구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 활성, 및/또는 수의 수준에 비교된 경우 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배만큼 대상체에서 T 세포, 세포독성 T 세포, CD3<sup>+</sup> T 세포, 헬퍼 T 세포, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 중성구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 활성, 및/또는 수를 증가시킬 수 있다.

## 종양-관련된 면역 세포의 CD33-의존 억제

일부 구현예에서, 본 개시내용의 효능제 항-CD33 항체는 활성을 감소, 증식을 감소, 생존을 감소, 기능성을 감소, 종양 또는 림프양 기관 (예를 들면, 비장 및 림프절)에의 침윤을 감소, CD14<sup>+</sup> 골수 세포의 수를 감소, 종양 성장률을 감소, 종양 부피를 감소, 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)의 분화, 생존, 및/또는 하나 이상의 기능을 감소 또는 억제, 및/또는 T-조절 세포 또는 억제 종양-매립된 면역억제 수지상 세포 또는, 종양-관련된 대식세포 또는, 골수-유래된 억제 세포의 세포자멸사를 촉진시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 효능제 항-CD33 항체는, 제한 없이, 하기를 포함하는 종양을 포함하는 면역 억제 세포의 하나 이상의 유형의 활성과 관련된 질환 및/또는 병태의 예방, 상기의 위험 저하, 또는 치료에 유익하다: CD33을 발현시키지 않는 고형 종양 예컨대 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 퀘장암, 전립선암, 난소암, 섭유육종, 갑상선암, 및 CD33를 발현시키는 혈액 종양, 예컨대 백혈병 세포.

일부 구현예에서, 본 개시내용의 길항제 항-CD33 항체는  $CD14^+$  골수 세포의 수를 감소, 종양 성장을 감소, 종양 부피를 감소, 또는 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)의 분화, 생존, 및/또는 하나 이상의 기능을 감소 또는 억제시킬 수 있다.

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체에서 CD14<sup>+</sup> 골수 세포의 수, 종양 성장률, 종양 부피, 또는 골수-유래 억제 세포 (MDSC)의 분화, 생존, 및/또는 하나 이상의 기능의 수준에 비교된 경우 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%만큼 대상체에서 CD14<sup>+</sup> 골수 세포의 수를 감소, 종양 성장률을 감소, 종양 부피를 감소, 또는 골수-유래 억제 세포 (MDSC)의 분화, 생존, 및/또는 하나 이상의 기능을 감소 또는 억제시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체에서 CD14<sup>+</sup> 골수 세포의 수, 종양 성장률, 종양 부피, 또는 골수-유래 억제 세포 (MDSC)의 분화, 생존, 및/또는 하나 이상의 기능의 수준에 비교된 경우 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도

도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배 만큼 대상체에서 CD14<sup>+</sup> 골수 세포의 수를 감소, 종양 성장을 감소, 종양 부피를 감소, 또는 골수-유래 억제 세포 (MDSC)의 분화, 생존, 및/또는 하나 이상의 기능을 감소 또는 억제시킬 수 있다.

[0287] 체크포인트 억제제 요법의 증가된 효능

일부 구현예에서, 본 개시내용의 길항제 항-CD33 항체는 하나 이상의 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법, 예컨대 PD-1 억제제 또는 CTL4, 아데노신 경로, PD-L1, PD-L2, OX40, TIM3, 및/또는 LAG3 중 하나 이상을 표적하는 요법의 효능을 증가시킬 수 있다.

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 그와 같은 하나 이상의 요법을 받는 상응하는 대상체에서 하나 이상의 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법, 예컨대 PD-1 억제제 또는 CTL4, 아데노신 경로, PD-L1, PD-L2, OX40, TIM3, 및/또는 LAG3 중 하나 이상을 표적하는 요법의 효율성의 수준에 비교된 경우 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%만큼 그와 같은 하나 이상의 요법을 받는 대상체에서 하나 이상의 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법, 예컨대 PD-1 억제제 또는 CTL4, 아데노신 경로, PD-L1, PD-L2, OX40, TIM3, 및/또는 LAG3 중 하나 이상을 표적하는 요법의 효능을 증가시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 그와 같은 하나 이상의 요법을 받는 상응하는 대상체에서 하나 이상의 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법, 예컨대 PD-1 억제제 또는 CTL4, 아데노신 경로, PD-L1, PD-L2, OX40, TIM3, 및/또는 LAG3 중 하나 이상을 표적하는 요법의 효율성의 수준에 비교된 경우 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배만큼 그와 같은 하나 이상의 요법을 받는 대상체에서 하나 이상의 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법, 예컨대 PD-1 억제제 또는 CTL4, 아데노신 경로, PD-L1, PD-L2, OX40, TIM3, 및/또는 LAG3 중 하나 이상을 표적하는 요법의 효능을 증가시킬 수 있다.

[0290] 화학치료제의 증가된 효능

일부 구현예에서, 본 개시내용의 길항제 항-CD33 항체는 하나 이상의 화학요법 제제, 예컨대 켐시타빈, 카페시타빈, 안트라사이클린, 독소루비신 (Adriamycin<sup>®</sup>), 에피루비신 (Ellence<sup>®</sup>), 탁산, 파클리탁셀 (Taxol<sup>®</sup>), 도세탁셀 (Taxotere<sup>®</sup>), 5-플루오로우라실 (5-FU), 사이클로포스파미드 (Cytoxan<sup>®</sup>), 카보플라틴 (Paraplatin<sup>®</sup>), 옥살리플라틴 (Elotaxin<sup>®</sup>), 류코보린, 및/또는 테모졸로미드 (Temodar<sup>®</sup>)의 효능을 증가시킬 수 있다.

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 그와 같은 하나 이상의 요법을 받는 상응하는 대상체에서 하나 이상의 화학요법 제제의 효율성의 수준에 비교된 경우 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200%만큼 그와 같은 하나 이상의 요법을 받는 대상체에서 하나 이상의 화학요법 제제의 효능을 증가시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들어, 상기 항체로 처리되지 않은 그와 같은 하나 이상의 요법을 받는 상응하는 대상체에서 하나 이상의 화학요법 제제의 효율성의 수준에 비교된 경우 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배만큼 그와 같은 하나 이상의 요법을 받는 대상체에서 하나 이상의 화학요법 제제의 효능을 증가시킬 수 있다.

법 제제의 효능을 증가시킬 수 있다.

항체 제조

본 개시내용의 항-CD33 항체는 하기를 포함할 수 있다: 다클론성 항체, 단클론성 항체, 인간화된 및 키메라 항체, 인간 항체, 항체 단편 (예를 들면, Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 F(ab')<sub>2</sub>), 이중특이적 및 다중특이적 항체, 다가 항체, 헤테로콘주게이트 항체, 접합된 항체, 라이브러리 유래된 항체, 변형된 효과기 기능을 갖는 항체, 항체 부분을 함유하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위, 예컨대 항체의 글리코실화 변이체, 항체의 아미노산 서열 변이체, 및 공유결합으로 변형된 항체를 포함하는, 본 개시내용의 CD33 단백질의 아미노산 잔기를 갖는 에피토프를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 배치구성. 항-CD33 항체는 인간, 쥐파, 랫트, 또는 (키메라 또는 인간화된 항체를 포함하는) 임의의 다른 기원일 수 있다.

(1) 다클론성 항체

다클론성 항체, 예컨대 다클론성 항-CD33 항체는 관련 항원 및 아쥬반트의 다중 피하 (sc) 또는 복강내 (ip) 주사에 의해 동물에서 일반적으로 상승된다. 이중기능성 또는 유도체화 제제, 예를 들면, 말레이미도벤조일 세포석신이미드 에스테르 (시스테인 잔기를 통한 콘주게이션), N-하이드록시석신이미드 (리신 잔기를 통한), 글루타르알데하이드, 석신산 무수물, SOCl<sub>2</sub>, 또는 R<sup>1</sup>N=C=NR (식 중 R 및 R<sup>1</sup>은 독립적으로 저급 알킬 기이다)를 이용하여, 면역화되는 종에서 면역원성인 단백질, 예를 들면, 키홀 림펫 헤모시아닌 (KLH), 혈청 일부민, 소 티로글로불린, 또는 대두 트립신 억제제에 관련 항원 (예를 들면, 본 개시내용의 정제된 또는 재조합 CD33 단백질)을 접합하는 것이 유용할 수 있다. 이용될 수 있는 아쥬반트의 예는 프로인트 완전 아쥬반트 및 MPL-TDM 아쥬반트 (모노포스포릴 지질 A, 합성 트레할로오스 디코리노마이콜레이트)를 포함한다. 면역화 프로토콜은 과도한 실험 과정 없이 종래 기술의 숙련가에 의해 선택될 수 있다.

동물은, 예를 들면, 3 부피의 프로인트 완전 아쥬반트와 단백질 또는 콘주게이트의 100 μg (토끼용) 또는 5 μg (마우스용) 배합 및 다중 부위에서 진피내로 용액 주입에 의해 요망된 항원, 면역원성 콘주게이트, 또는 유도체에 대해 면역화된다. 1 개월 후, 동물은 다중 부위에서 피하 주사에 의해 프로인트 완전 아쥬반트내 펩타이드 또는 콘주게이트의 1/5 내지 1/10 최초 양으로 부양된다. 7 내지 14 일 후, 동물은 번식되고 혈청은 항체 역가를 위하여 분석된다. 동물은 역가 안정기까지 부양된다. 콘주게이트는 또한 단백질 융합물로서 재조합 세포 배양에서 제조될 수 있다. 또한, 응집 제제 예컨대 명반은 면역 반응을 향상시키는데 적합하다.

(2) 단클론성 항체

단클론성 항체, 예컨대 단클론성 항-CD33 항체는 실질적으로 균질한 항체의 개체군으로부터 수득된다, 즉, 상기 개체군을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이 및/또는 번역후 변형 (예를 들면, 이성질체화, 아미드화)를 제외하고 동일하다. 따라서, 수식어 "단클론성"은 별개의 항체의 혼합물이 아닌 경우 항체의 특성을 나타낸다.

예를 들어, 단클론성 항-CD33 항체는 Kohler 등, *Nature*, 256:495 (1975)에 의해 최초 기재된 하이브리도마 방법을 이용하여 제조될 수 있거나, 재조합 DNA 방법 (미국 특허 번호 4,816,567)에 의해 제조될 수 있다.

하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물, 예컨대 햄스터는 면역화를 위하여 사용된 단백질 (예를 들면, 본 개시내용의 정제된 또는 재조합 CD33 단백질)에 특이적으로 결합할 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유도하기 위해 상기기재된 바와 같이 면역화된다. 대안적으로, 림프구는 시험관내 면역화될 수 있다. 림프구는 그 다음 적합한 융합 제제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 골수종 세포와 융합되어, 하이브리도마 세포를 형성한다 (Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp.59-103 (Academic Press, 1986)).

면역화 제제는 전형적으로 항원성 단백질 (예를 들면, 본 개시내용의 정제된 또는 재조합 CD33 단백질) 또는 이들의 융합 변이체를 포함할 것이다. 일반적으로 말초 혈액 림프구 ("PBLs")는 인간 기원의 세포가 요망되면 사용되고, 반면에 비장 또는 림프절 세포는 비-인간 포유동물 공급원이 바람직하면 사용된다. 림프구는 그 다음 적합한 융합 제제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 불멸화된 세포주와 융합되어, 하이브리도마 세포를 형성한다. Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic Press (1986), pp. 59-103.

불멸화된 세포주는 일반적으로 전환된 포유류 세포, 특히 설치류, 소 또는 인간 기원의 골수종 세포이다. 일반적으로, 랫트 또는 마우스 골수종 세포주가 이용된다. 그렇게 제조된 하이브리도마 세포는 씨딩되고 비융합된,

친계 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제시키는 하나 이상의 서브스턴스를 바람직하게는 함유하는 적합한 배양 배지에서 성장된다. 예를 들어, 친계 골수종 세포가 효소 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실 전달효소 (HPRT 또는 HGPRT)이 부족하면, 하이브리도마를 위한 배양 배지는 전형적으로, HGPRT-결핍된 세포의 성장을 예방하는 서브스턴스인, 하이포잔틴, 아미노프테린, 및 티미딘 (HAT 배지)를 포함할 것이다.

[0304] 바람직한 불멸화된 골수종 세포는 효율적으로 융합하고, 선택된 항체-생산 세포에 의해 항체의 안정적인 고-수준 생산을 지지하고, 배지 예컨대 HAT 배지에 감수성인 것이다. 이들 중에서, 바람직한 것은 젖과 골수종 주, 예컨대 (Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California USA로부터 이용가능한) MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양, 뿐만 아니라 (American Type Culture Collection, Manassas, Virginia USA로부터 이용가능한) SP-2 세포 및 이들의 유도체 (예를 들면, X63-Ag8-653)로부터 유래된 것이다. 인간 골수종 및 마우스-인간 혜테로골수종 세포주는 또한 인간 단클론성 항체의 생산에 대하여 기재되어 있다 (Kozbor, *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur 등, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)).

[0305] 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지는 항원에 관한 단클론성 항체 (예를 들면, 본 개시내용의 CD33 단백질)의 생산을 위하여 검정된다. 바람직하게는, 하이브리도마 세포에 의해 생산된 단클론성 항체의 결합 특이성은 면역침강에 의해 또는 시험관내 결합 검정, 예컨대 방사선면역검정 (RIA) 또는 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 결정된다.

[0306] 하이브리도마 세포가 배양되는 배양 배지는 요망된 항원에 관한 단클론성 항체 (예를 들면, 본 개시내용의 CD33 단백질)의 존재에 대하여 검정될 수 있다. 바람직하게는, 단클론성 항체의 결합 친화도 및 특이성은 면역침강에 의해 또는 시험관내 결합 검정, 예컨대 방사선면역검정 (RIA) 또는 효소-결합 검정 (ELISA)에 의해 결정될 수 있다. 상기 기술 및 검정은 종래 기술에서 공지된다. 예를 들어, 결합 친화도는 Munson 등, *Anal. Biochem.*, 107:220 (1980)의 스카차드(Scatchard) 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0307] 요망된 특이성, 친화도, 및/또는 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포가 확인된 후, 클론은 희석 절차 제한에 의해 아클론화될 수 있고 표준 방법 (Goding, 상동)에 의해 성장될 수 있다. 이러한 목적을 위해 적합한 배양 배지는, 예를 들어, D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 게다가, 하이브리도마 세포는 포유동물에서 종양으로서 생체내 성장될 수 있다.

[0308] 아클론에 의해 분비된 단클론성 항체는 종래의 면역글로불린 정제 절차 예컨대, 예를 들어, 단백질 A-세파로오스 크로마토그래피, 하이드록실인희석 크로마토그래피, 젤 전기영동, 투석, 친화성 크로마토그래피, 및 상기 기재된 바와 같이 다른 방법에 의해 배양 배지, 복수 유체, 또는 혈청으로부터 적합하게 분리된다.

[0309] 항-CD33 단클론성 항체는 또한 재조합 DNA 방법, 예컨대 미국 특허 번호 4,816,567에 개시된 것에 의해, 그리고 상기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 단클론성 항체를 인코딩하는 DNA는 쉽게 단리되고 종래의 절차를 이용하여 (예를 들면, 젖과 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합하는 올리고뉴클레오타이드 프로브 이용에 의해) 서열분석된다. 하이브리도마 세포는 상기 DNA의 바람직한 공급원으로서 작용한다. 일단 단리되면, DNA는 발현 벡터 속에 배치될 수 있고, 이는 그 다음, 상기 재조합 숙주 세포내 단클론성 항체를 합성하기 위해, 면역글로불린 단백질을 달리 생산하지 않는 숙주 세포 예컨대 *E. coli* 세포, 유인원 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 골수종 세포 속에 형질주입된다. 항체를 인코딩하는 DNA의 박테리아내 재조합 발현의 검토 논문은 Skerra 등, *Curr. Opin. Immunol.*, 5:256-262 (1993) 및 Pluckthun, *Immunol. Rev.* 130:151-188 (1992)를 포함한다.

[0310] 특정 구현예에서, 항-CD33 항체는 McCafferty 등, *Nature*, 348:552-554 (1990)에 기재된 기술을 이용하여 생성된 항체 파아지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. Clackson 등, *Nature*, 352:624-628 (1991) 및 Marks 등, *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991)은, 파아지 라이브러리로부터, 젖과 및 인간 항체, 각각의 단리를 기재하였다. 차후의 간행물은 쇄 셔플링 (Marks 등, *Bio/Technology*, 10:779-783 (1992)), 뿐만 아니라 매우 큰 파아지 라이브러리 (Waterhouse 등, *NucI. Acids Res.*, 21:2265-2266 (1993)) 작제용 전략으로서 조합 감염 및 생체내 재조합에 의해 고친화도 (나노몰 ("nM") 범위) 인간 항체의 생산을 기재한다. 따라서, 이들 기술은 요망된 특이성의 단클론성 항체 (예를 들면, 본 개시내용의 CD33 단백질을 결합시키는 것)의 단리용 전통적 단클론성 항체 하이브리도마 기술에 대한 생존가능한 대안이다.

[0311] 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 DNA는 또한, 예를 들어, 상동성 젖과 서열 대신에 인간 중-쇄 및 경-쇄 불변 도메인으로 코딩 서열 치환 (미국 특허 번호 4,816,567; Morrison, 등, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*,

81:6851 (1984))에 의해, 또는 비-면역글로불린 폴리펩타이드용 코딩 서열의 전부 또는 일부의 면역글로불린 코딩 서열에 공유결합으로 연결에 의해 변형될 수 있다. 전형적으로 상기 비-면역글로불린 폴리펩타이드는 항체의 불변 도메인으로 치환되거나, 이들은 항체의 하나의 항원-조합 부위의 가변 도메인으로 치환되어 항원에 대하여 특이성을 갖는 하나의 항원-조합 부위 및 상이한 항원에 대하여 특이성을 갖는 또 다른 항원-조합 부위를 포함하는 키메라 2가 항체를 창출한다.

[0312] 본 명세서에서 기재된 단클론성 항체 (예를 들면, 본 개시내용의 항-CD33 항체 또는 이들의 단편)은 1가일 수 있고, 이의 제조는 종래 기술에 양호하게 공지된다. 예를 들어, 하나의 방법은 면역글로불린 경쇄 및 변형된 중쇄의 재조합 발현을 포함한다. 중쇄는 중쇄 가교결합을 예방하기 위해 Fc 영역에서 임의의 지점에 일반적으로 절단된다. 대안적으로, 관련 시스테인 잔기는 또 다른 아미노산 잔기로 치환될 수 있거나 가교결합을 예방하기 위해 결실될 수 있다. 시험관내 방법은 1가 항체 제조에 또한 적합하다. 이들의 단편, 특히 Fab 단편을 생산하기 위한 항체의 소화는 종래 기술에 공지된 일상적인 기술을 이용하여 달성될 수 있다.

[0313] 키메라 또는 하이브리드 항-CD33 항체는 또한, 가교결합 제제를 관여하는 것을 포함하는, 합성 단백질 화학에 공지된 방법을 이용하여 시험관내 제조될 수 있다. 예를 들어, 면역독소는 디설파이드-교환 반응을 이용하여 또는 티오에테르 결합 형성에 의해 작제될 수 있다. 이러한 목적을 위해 적합한 시약의 예는 이미노티올레이트 및 메틸-4-머캅토부티르아미데이트를 포함한다.

### [0314] (3) 인간화된 항체

[0315] 본 개시내용의 항-CD33 항체 또는 이들의 항체 단편은 추가로 인간화된 또는 인간 항체를 포함할 수 있다. 비-인간 (예를 들면, 쥐과) 항체의 인간화된 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린, 이들의 면역글로불린 쇄 또는 단편 (예컨대 항체의 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, F(ab')<sub>2</sub> 또는 다른 항원-결합 하위서열)이다. 인간화된 항체는 수령체의 상보성 결정 영역 (CDR)로부터 잔기가 요망된 특이성, 친화도 및 수용력을 갖는 비-인간 종 (도너 항체) 예컨대 마우스, 랙트 또는 토끼의 CDR로부터 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린 (수령체 항체)를 포함한다. 일부 사례에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 잔기는 상응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 인간화된 항체는 또한 수령체 항체에서도 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 적어도 1종, 및 전형적으로 2종, 가변 도메인의 실질적으로 모두를 포함할 것이고, 여기에서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 것에 대응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 공통 서열의 것이다. 인간화된 항체는 최적으로 또한 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 한 부분, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 포함할 것이다. Jones 등, *Nature* 321: 522-525 (1986); Riechmann 등, *Nature* 332: 323-329 (1988) 및 Presta, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2: 593-596 (1992).

[0316] 비-인간 항체의 인간화 방법은 종래 기술에 양호하게 공지된다. 일반적으로, 인간화된 항체는 비-인간인 공급원으로부터 그 속에 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이들 비-인간 아미노산 잔기는 종종, 전형적으로 "도입" 가변 도메인으로부터 채택되는, "도입" 잔기로서 지칭된다. 인간화는 Winter 및 공동-작업자의 방법, Jones 등, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann 등, *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen 등, *Science* 239:1534-1536 (1988)에 따라, 또는 인간 항체의 상응하는 서열로 설치류 CDRs 또는 CDR 서열 치환을 통해 본질적으로 수행될 수 있다. 따라서, 상기 "인간화된" 항체는 키메라 항체 (미국 특히 번호 4,816,567)이고, 여기서 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 적게 비-인간 종으로부터 상응하는 서열에 의해 치환되고 있다. 실제로, 인간화된 항체는 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 항체내 유사한 부위로부터 잔기에 의해 치환되는 전형적으로 인간 항체이다.

[0317] 인간화된 항체 제조에서 사용되는, 두 경 및 종, 인간 가변 도메인의 선택은 항원성을 감소시키는데 매우 중요하다. 소위 "최적화" 방법에 있어서, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열은 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 선별된다. 설치류의 것에 가장 가까운 인간 서열은 그 다음 인간화된 항체를 위한 인간 프레임워크 (FR)로서 허용된다. Sims 등, *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); Chothia 등, *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987). 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정한 하위그룹의 모든 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 특정한 프레임워크를 이용한다. 동일한 프레임워크는 몇 개의 상이한 인간화된 항체에 사용될 수 있다. Carter 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992); Presta 등, *J. Immunol.* 151:2623 (1993).

[0318] 더욱이, 항체가 항원에 대하여 고친화도 및 다른 양호한 생물학적 특성의 유지로 인간화되는 것이 중요하다. 상기 목표를 달성하기 위해, 바람직한 방법에 따르면, 인간화된 항체는 친계 및 인간화된 서열의 3-차원 모델을 이용하는 친계 서열 및 다양한 개념의 인간화된 생성물의 분석 방법에 의해 제조된다. 3-차원 면역글로불린 모

델은 통상적으로 이용가능하고 종래 기술의 숙련가에 익숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 정확적 3-차원 형태적 구조를 설명하고 표시하는 컴퓨터 프로그램은 이용가능하다. 이들 디스플레이의 점검은 후보 면역글로불린 서열의 기능화에서 잔기의 알맞은 역할의 분석, 즉, 이의 항원을 결합시키는 후보 면역글로불린의 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 허용한다. 이런 식으로, FR 잔기는 요망된 항체 특징, 예컨대 상기 표적 항원 또는 항원들 (예를 들면, 본 개시내용의 CD33 단백질)에 대한 증가된 친화도가 달성되도록 수령체 및 도입 서열로부터 선택 및 조합될 수 있다. 일반적으로, CDR 잔기는 항원 결합 영향에 직접적으로 및 가장 실질적으로 관여된다.

[0319] 다양한 형태의 인간화된 항-CD33 항체는 고려된다. 예를 들어, 인간화된 항-CD33 항체는, 면역접합체를 생성하기 위해 하나 이상의 세포독성 제제(들)로 선택적으로 접합되는, 항체 단편, 예컨대 Fab일 수 있다. 대안적으로, 인간화된 항-CD33 항체는 온전한 항체, 예컨대 온전한 IgG1 항체일 수 있다.

#### [0320] (4) 항체 단편

[0321] 특정 구현예에서 전체의 항-CD33 항체 보다는, 항-CD33 항체 단편 이용에 대한 이점이 있다. 더 작은 단편 크기는 급속 청소능 및 더 나은 뇌 침투를 허용한다.

[0322] 다양한 기술이 항체 단편의 생산을 위하여 개발되고 있다. 종래에, 이들 단편은 온전한 항체의 단백분해 소화를 통해 유래되었다 (참조, 예를 들면, Morimoto 등, *J. Biochem. Biophys. Method.* 24:107-117 (1992); 및 Brennan 등, *Science* 229:81 (1985)). 그러나, 이들 단편은 이제 재조합 숙주 세포에 의해, 예를 들어, 본 개시내용의 항-CD33 항체를 인코딩하는 핵산을 이용하여 직접적으로 생산될 수 있다. Fab, Fv 및 scFv 항체 단편은 모두 *E. coli*에서 발현될 수 있고 상기로부터 분비될 수 있어서, 따라서 이들 단편의 간단한 대량 생산을 허용한다. 항-CD33 항체 단편은 또한 상기에 논의된 바와 같이 항체 파아지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 대안적으로,  $Fab'$ -SH 단편은  $F(ab')$ <sub>2</sub> 단편을 형성하기 위해 *E. coli*로부터 직접적으로 회수될 수 있고 화학적으로 커플링될 수 있다 (Carter 등, *Bio/Technology* 10:163-167 (1992)). 또 다른 접근법에 따르면,  $F(ab')$ <sub>2</sub> 단편은 재조합 숙주 세포 배양액으로부터 직접적으로 단리될 수 있다. 증가된 생체내 반감기로 Fab 및  $F(ab')$ <sub>2</sub> 항체 단편의 생산은 미국 특허 번호 5,869,046에 기재된다. 다른 구현예에서, 선택의 항체는 단쇄 Fv 단편 (scFv)이다. 참고 WO 93/16185; 미국 특허 번호 5,571,894 및 미국 특허 번호 5,587,458. 항-CD33 항체 단편은 또한, 예를 들면, 미국 특허 5,641,870에 기재된 바와 같이, "선형 항체"일 수 있다. 상기 선형 항체 단편은 단일특이적 또는 이중특이적일 수 있다.

#### [0323] (5) 이중특이적 및 다중특이적 항체

[0324] 이중특이적 항체 (BsAbs)는, 동일한 또는 또 다른 단백질 (예를 들면, 본 개시내용의 하나 이상의 CD33 단백질)상의 것을 포함하는, 적어도 2종의 상이한 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 항체이다. 대안적으로, BsAb의 일 부분은 상기 표적 CD33 항원에 결합하도록 아암될 수 있고, 또 다른 것은 제2 단백질에 결합하는 아암과 조합될 수 있다. 상기 항체는 전장 항체 또는 항체 단편 (예를 들면,  $F(ab')$ <sub>2</sub> 이중특이적 항체)로부터 유래될 수 있다.

[0325] 이중특이적 항체의 제조 방법은 종래 기술에 공지되어 있다. 전장 이중특이적 항체의 전통적 생산은, 2개 쇄가 상이한 특이성을 갖는 2개 면역글로불린 중쇄/경쇄 쌍의 공동발현에 기반된다. Millstein 등, *Nature*, 305:537-539 (1983). 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 랜덤 조합 때문에, 이들 하이브리도마 (항체생산융합세포)는 10개의 상이한 항체 분자의 잠재적인 혼합물을 생산하고, 이들 중 단 하나가 정확한 이중특이적 구조를 갖는다. 일반적으로 친화성 크로마토그래피 단계에 의해 실시되는, 정확한 분자의 정제는 다소 다루기 힘들고, 수율은 낮다. 유사한 절차는 WO 93/08829에 그리고 Traunecker 등, *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991)에 개시된다.

[0326] 상이한 접근법에 따르면, 요망된 결합 특이성을 갖는 항체 가변 도메인 (항체-항원 배합 부위)는 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합된다. 융합은 바람직하게는, 적어도 일부의 헌지, C<sub>H</sub>2, 및 C<sub>H</sub>3 영역을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 불변 도메인을 갖는 것이다. 적어도 하나의 융합에서 존재하는, 경쇄 결합에 필요한 부위를 함유하는 제1 중쇄 불변 영역 (C<sub>H</sub>1)을 갖는 것이 바람직하다. 면역글로불린 중쇄 융합 및, 요망하는 경우, 면역글로불린 경쇄를 인코딩하는 DNAs는 별도의 발현 벡터 속에 삽입되고, 적합한 숙주 유기체 속에 공동-형질주입된다. 이것은 작제에서 사용된 3개 폴리펩타이드 쇄의 불균등 비가 최적의 수율을 제공하는 경우 구현예에서 3개 폴리펩타이드 단편의 상호 분율 조정으로 상당한 가요성을 제공한다. 그러나, 균등 비로 적어도 2종의 폴리펩타이드 쇄의 발현이 고수율을 초래하는 경우 또는 비가 특정한 유의성이 없는 경우 하나의 발현 벡터에서 2개 또는 모

두 3개의 폴리펩타이드 쇄에 대하여 코딩 서열을 삽입하는 것이 가능하다.

[0327] 상기 접근법의 바람직한 구현예에서, 이중특이적 항체는 하나의 아암에서 제1 결합 특이성을 갖는 하이브리드 면역글로불린 중쇄, 및 다른 아암에서 (제2 결합 특이성을 제공하는) 하이브리드 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍으로 구성된다. 이중특이적 분자의 단지 절반에서 면역글로불린 경쇄의 존재가 분리의 용이한 방식을 제공함에 따라, 상기 비대칭 구조가 원치않는 면역글로불린 쇄 조합으로부터 요망된 이중특이적 화합물의 분리를 촉진한다는 것이 밝혀졌다. 이 접근법은 WO 94/04690에 개시된다. 이중특이적 항체 생성의 추가 세부사항에 대하여, 참조, 예를 들어, Suresh 등, *Methods in Enzymology* 121: 210 (1986).

[0328] WO 96/27011 또는 미국 특허 번호 5,731,168에 기재된 또 다른 접근법에 따르면, 한 쌍의 항체 분자 사이 계면은 재조합 세포 배양액으로부터 회수되는 헤테로이량체의 백분율을 최대화하도록 조작될 수 있다. 바람직한 계면은 항체 불변 도메인의 C<sub>h</sub>3 영역의 적어도 일 부분을 포함한다. 상기 방법에서, 제1 항체 분자의 계면으로부터 하나 이상의 작은 아미노산 측쇄는 더 큰 측쇄 (예를 들면, 티로신 또는 트립토판)로 대체된다. 큰 측쇄(들)에 동일한 또는 유사한 크기의 보상성 "공동"은 더 작은 것 (예를 들면, 알라닌 또는 트레오닌)으로 큰 아미노산 측쇄의 대체에 의해 제2 항체 분자의 계면에서 창출된다. 이것은 다른 원치않는 최종 산물 예컨대 호모이량체 넘어 헤테로이량체의 수율을 증가시키기 위한 기전을 제공한다.

[0329] 항체 단편으로부터 이중특이적 항체 생성 기술은 문헌에서 기재되어 있다. 예를 들어, 이중특이적 항체는 화학 연결을 사용하여 제조될 수 있다. Brennan 등, *Science* 229:81 (1985)는 온전한 항체가 단백분해로 절단되어 F(ab')<sub>2</sub> 단편을 생성하는 절차를 기재한다. 이를 단편은 근접 디티올을 안정화시키기 위해 그리고 분자간 디설파이드 형성을 예방하기 위해 디티올 복합화 제제 나트륨 아르세나이트의 존재 하에서 감소된다. 생성된 Fab' 단편은 그 다음 티오니트로벤조에이트 (TNB) 유도체로 전환된다. Fab'-TNB 유도체 중 하나는 그 다음 Fab'-TNB 유도체로 재전환되어 이중특이적 항체를 형성한다. 생산된 이중특이적 항체는 효소의 선택적 고정화용 제제로서 사용될 수 있다.

[0330] Fab' 단편은 *E. coli*로부터 직접적으로 회수될 수 있고 화학적으로 커플링되어 이중특이적 항체를 형성할 수 있다. Shalaby 등, *J. Exp. Med.* 175: 217-225 (1992)는 완전히 인간화된 이중특이적 항체 F(ab')<sub>2</sub> 분자의 생산을 기재한다. 각각의 Fab' 단편은 *E. coli*로부터 개별적으로 분비되었고 시험관내 관련된 화학 커플링에 적용되어 이중특이적 항체를 형성하였다. 그렇게 형성된 이중특이적 항체는 ErbB2 수용체를 과발현하는 세포 및 정상 인간 T 세포에 결합할 수 있었고, 뿐만 아니라 인간 유방 종양 표적에 대한 인간 세포독성 팀프구의 용해 활성을 유발시킬 수 있었다.

[0331] 재조합 세포 배양액으로부터 직접적으로 2가 항체 단편의 제조 및 단리를 위한 다양한 기술은 또한 기재되어 있다. 예를 들어, 2가 헤테로이량체는 류신 지퍼를 이용하여 생산되고 있다. Kostelny 등, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992). Fos 및 Jun 단백질로부터 류신 지퍼 펩타이드는 유전자 융합에 의해 2 상이한 항체의 Fab' 부분에 연결되었다. 항체 호모이량체는 헌지 영역에서 감소되어 모노머를 형성하고 그 다음 재-산화되어 항체 헤테로이량체를 형성한다. Hollinger 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448 (1993)에 의해 기재된 "디아바디" 기술은 이중특이적/2가 항체 단편 제조를 위한 대안적인 기전으로 제공된다. 단편은 동일한 쇄 상에서 2 도메인 사이 페어링 허용하기에 너무 짧은 링커에 의해 경-쇄 가변 도메인 (V<sub>L</sub>)에 연결된 중-쇄 가변 도메인 (V<sub>H</sub>)을 포함한다. 따라서, 하나의 단편의 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인은 또 다른 단편의 상보성 V<sub>L</sub> 및 V<sub>H</sub> 도메인과 강제로 페어링하여, 이로써 2 항원-결합 부위를 형성한다. 단-쇄 Fv (sFv) 이량체의 사용에 의한 이중특이적/2가 항체 단편의 또 다른 제조 전략은 또한 보고되고 있다. 참조 Gruber 등, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994).

[0332] 2 초과 원자가를 갖는 항체는 또한 고려된다. 예를 들어, 삼중특이적 항체는 제조될 수 있다. Tutt 등, *J. Immunol.* 147:60 (1991).

[0333] 예시적인 이중특이적 항체는 소정의 분자 (예를 들면, 본 개시내용의 CD33 단백질)상에서 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 대안적으로, CD33 신호전달 성분을 표적하는 아암은 특정한 단백질을 발현시키는 세포에 세포 방어 기전을 집중하기 위해 백혈구 예컨대 T 세포 수용체 분자 (예를 들면, CD2, CD3, CD28 또는 B7), 또는 IgG용 Fc 수용체 (Fc<sub>γ</sub>R), 예컨대 Fc<sub>γ</sub>RI (CD64), Fc<sub>γ</sub>RII (CD32) 및 Fc<sub>γ</sub>RIII (CD16)상에서 유발 분자에 결합하는 아암과 조합될 수 있다. 이중특이적 항체는 또한 특정한 단백질을 발현시키는 세포에 세포독성 제제를 국재화하는데 사용될 수 있다. 상기 항체는 단백질-결합 아암 및 세포독성 제제 또는 방사선핵종 킬레이터, 예컨대 EOTUBE, DPTA, DOTA 또는 TETA를 결합시키는 아암을 소유한다. 또 다른 당해 이중특이적 항체는 당해 단백

질을 결합시키고 추가로 조직 인자 (TF)를 결합시킨다.

[0334] (6) 다가 항체

다가 항체는 항체가 결합하는 항원을 발현시키는 세포에 의해 2가 항체보다 더 빨리 내재화 (및/또는 이화)될 수 있다. 본 개시내용의 항-CD33 항체 또는 이들의 항체 단편은, 항체의 폴리펩타이드 쇄를 인코딩하는 핵산의 재조합 발현에 의해 쉽게 생산될 수 있는, 3 이상의 항원 결합 부위를 가진 (IgM 부류 이외인) 다가 항체 (예를 들면, 4가 항체)일 수 있다. 다가 항체는 이량체화 도메인 및 3 이상 항원 결합 부위를 포함할 수 있다. 바람직한 이량체화 도메인은 Fc 영역 또는 헌지 영역을 포함한다. 상기 시나리오에서, 항체는 Fc 영역 및 Fc 영역에 대한 3 이상 항원 결합 부위 아미노-말단을 포함할 것이다. 본 명세서에서 바람직한 다가 항체는 약 8, 그러나 바람직하게는 4 항원 결합 부위를 함유한다. 다가 항체는 적어도 하나의 폴리펩타이드 쇄 (및 바람직하게는 2 폴리펩타이드 쇄)를 함유하고, 상기 폴리펩타이드 쇄 또는 쇄들은 2 이상의 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 폴리펩타이드 쇄 또는 쇄들은 VD1-(X1)n-VD2-(X2)n-Fc를 포함할 수 있고, 여기서 VD1은 제1 가변 도메인이고, VD2는 제2 가변 도메인이고, Fc는 Fc 영역의 하나의 폴리펩타이드 쇄이고, X1 및 X2는 아미노산 또는 폴리펩타이드를 나타내고, n은 0 또는 1이다. 유사하게, 폴리펩타이드 쇄 또는 쇄들은 V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-가요성 링커-V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-Fc 영역 쇄; 또는 V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-Fc 영역 쇄를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 다가 항체는 바람직하게는 추가로 적어도 2 (및 바람직하게는 4) 경쇄 가변 도메인 폴리펩타이드를 포함한다. 본 명세서에서 다가 항체는, 예를 들어, 약 2 내지 약 8 경쇄 가변 도메인 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 여기서 고려된 경쇄 가변 도메인 폴리펩타이드는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 선택적으로, 추가로 CL 도메인을 포함한다. 다가 항체는 CD33 항원 뿐만 아니라, 제한 없이, 추가의 항원 A 베타 웨بت아이드, 항원 또는 알파 시누클레인 단백질 항원 또는, 타우 (Tau) 단백질 항원 또는, TDP-43 단백질 항원 또는, 프리온 단백질 항원 또는, 헌팅턴 단백질 항원, 또는 RAN, 글리신-알라닌 (GA), 글리신-프롤린 (GP), 글리신-아르기닌 (GR), 프롤린-알라닌 (PA), 또는 프롤린-아르기닌 (PR)로 구성된 디펩타이드 반복부, (DPRs 웨بت아이드)를 포함하는, 번역 생성물 항원, 인슐린 수용체, 인슐린 유사 성장 인자 수용체, 트랜스페린 수용체, 또는 혈액 뇌 장벽을 거쳐 항체 이동을 촉진시키는 임의의 다른 항원을 인식할 수 있다.

[0336] (7) 혜테로콘주게이트 항체

혜테로콘주게이트 항체는 또한 본 개시내용의 범위 내이다. 혜테로콘주게이트 항체는 2개의 공유결합으로 연결된 항체 (예를 들면, 본 개시내용의 항-CD33 항체 또는 이들의 항체 단편)으로 구성된다. 예를 들어, 혜테로콘주게이트에서 항체 중 하나는 아비딘에 커플링될 수 있고, 다른 것은 바이오틴에 커플링될 수 있다. 상기 항체는, 예를 들어, 원치않는 세포에 면역 시스템 세포를 표적하는 것이 제안되고 있고, 미국 특허 번호 4,676,980, 그리고 HIV 감염 치료에 사용되고 있다. 국제공개 번호 WO 91/00360, WO 92/200373 및 EP 0308936. 항체가, 가교결합 제제를 관여하는 것을 포함하는, 합성 단백질 화학에서 공지된 방법을 이용하여 시험관내 제조될 수 있다는 것이 고려된다. 예를 들어, 면역독소는 디설파이드 교환 반응을 이용하여 또는 티오에테르 결합을 형성함으로써 작제될 수 있다. 이러한 목적을 위해 적합한 시약의 예는 이미노티올레이트 및 메틸-4-미캡토부티르아미데이트 그리고, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,676,980에 개시된 것을 포함한다. 혜테로콘주게이트 항체는 임의의 편리한 가교결합 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 적합한 가교결합 제제는 종래 기술에 양호하게 공지되고, 수많은 가교결합 기술과 함께, 미국 특허 번호 4,676,980에 개시된다.

[0338] (8) 효과기 기능 조작

효과기 기능을 변형시키기 위해 및/또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 본 개시내용의 항-CD33 항체를 변형시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 예를 들어, 불변 영역상에서 Fc 수용체 결합 부위는 특정 Fc 수용체, 예컨대 Fc<sub>γ</sub>RI, Fc<sub>γ</sub>RII, 및/또는 Fc<sub>γ</sub>RIII에 결합 친화도를 제거 또는 감소시키기 위해 변형 또는 돌연변이될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과기 기능은 항체의 (예를 들면, IgG의 CH 2 도메인에서) Fc 영역의 N-글리코실화 제거에 의해 손상된다. 일부 구현예에서, 효과기 기능은 PCT WO 99/58572 및 Armour 등, Molecular Immunology 40: 585-593 (2003); Reddy 등, J. Immunology 164:1925-1933 (2000)에 기재된 바와 같이 인간 IgG의 영역 예컨대 233-236, 297, 및/또는 327-331 변형에 의해 손상된다.

항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해, 예를 들어 미국 특허 5,739,277에 기재된 바와 같이 항체 (특히 항체 단편) 속에 구체 수용체 결합 에피토프를 편입시킬 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "구체 수용체 결합 에피토프"는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기 증가를 책임지는 IgG 분자 (예를 들면, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, 또는 IgG<sub>4</sub>)의 Fc 영역의 에피토프를 지칭한다.

## [0341] (9) 다른 아미노산 서열 변형

본 개시내용의 항-CD33 항체, 또는 이들의 항체 단편의 아미노산 서열 변형은 또한 고려된다. 예를 들어, 항체 또는 항체 단편의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 아미노산 서열 변이체는 항체 또는 항체 단편을 인코딩하는 핵산 속에 적절한 뉴클레오타이드 변화 도입에 의해, 또는 웨타이드 합성에 의해 제조된다. 상기 변형은, 예를 들어, 항체의 아미노산 서열 내에 잔기 결실, 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 결실, 삽입, 및 치환의 임의의 조합은 최종 작제물에 도달하도록 제조되고, 단, 최종 작제물은 요망된 특징 (즉, 본 개시내용의 CD33 단백질과 물리적으로 상호작용하거나 상기를 결합시키는 능력)을 보유한다. 아미노산 변화는 또한 항체의 번역후 공정, 예컨대 글리코실화 부위의 번호 또는 위치의 변화를 변경할 수 있다.

[0343] 돌연변이생성에 바람직한 위치인 항-CD33 항체의 영역 또는 특정 잔기의 유용한 확인 방법은 *Science*, 244:1081-1085 (1989)에서 Cunningham 및 Wells에 의해 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이생성"으로 불린다. 여기에서, 잔기 또는 표적 잔기의 그룹은 확인되고 (예를 들면, 충전된 잔기 예컨대 arg, asp, his, lys, 및 glu) 중성 또는 음성 하전된 아미노산 (가장 바람직하게는 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체되어 상기 표적 항원과 아미노산의 상호작용에 영향을 준다. 치환에 기능성 감수성을 증명하는 그들 아미노산 위치는 그 다음 치환의 부위에서, 또는 상기를 위하여 추가 또는 다른 변이체 도입에 의해 정제된다. 따라서, 아미노산 서열 변동 도입용 부위가 예정되는 동안, 돌연변이 자체의 성질은 예정될 필요없다. 예를 들어, 소정의 부위에서 돌연변이의 성능을 분석하기 위해, 알라닌 스캐닝 또는 랜덤 돌연변이생성은 상기 표적 코돈 또는 영역에서 수행되고 발현된 항체 변이체는 요망된 활성에 대하여 선별된다.

[0344] 아미노산 서열 삽입은 1 잔기 내지 100 이상 잔기를 함유하는 폴리펩타이드, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입 길이 범위의 아미노-("N") 및/또는 카복시-("C") 말단 융합을 포함한다. 말단 삽입의 예는 세포독성 폴리펩타이드에 융합된 항체 또는 N-말단 메티오닐 잔기를 가진 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 또는 폴리펩타이드에 대한 항체의 N- 또는 C-말단에 융합을 포함한다.

[0345] 변이체의 또 다른 유형은 아미노산 치환 변이체이다. 이들 변이체는 상이한 잔기에 의해 대체된 항체 분자에서 적어도 하나의 아미노산 잔기를 갖는다. 치환형 돌연변이생성을 위한 가장 큰 관심의 부위는 초가변 영역을 포함하지만, FR 변경은 또한 고려된다. 보존적 치환은 "바람직한 치환"의 제목하에 아래 표 D에서 나타난다. 상기 치환이 생물학적 활성에서 변화를 초래하면, 표 D에서 "예시적 치환"으로 명명된, 또는 아미노산 부류와 관련하여 아래 추가로 기재된 바와 같이, 더욱 실질적인 변화는 도입될 수 있고 생성물은 선별될 수 있다.

표 D: 아미노산 치환

| 최초 잔기   | 예시적 치환                        | 바람직한 치환 |
|---------|-------------------------------|---------|
| Ala (A) | val; leu; ile                 | val     |
| Arg (R) | lys; gln; asn                 | lys     |
| Asn (N) | gln; his; asp; lys; arg       | gln     |
| Asp (D) | glu; asn                      | glu     |
| Cys (C) | ser; ala                      | ser     |
| Gln (Q) | asn; glu                      | asn     |
| Glu (E) | asp; gln                      | asp     |
| Gly (G) | ala                           | ala     |
| His (H) | asn; gln; lys; arg            | arg     |
| Ile (I) | leu; val; met; ala; phe; 노르류신 | leu     |
| Leu (L) | 노르류신; ile; val; met; ala; phe | ile     |
| Lys (K) | arg; gln; asn                 | arg     |
| Met (M) | leu; phe; ile                 | leu     |
| Phe (F) | leu; val; ile; ala; tyr       | tyr     |
| Pro (P) | ala                           | ala     |
| Ser (S) | thr                           | thr     |
| Thr (T) | Ser                           | ser     |
| Trp (W) | tyr; phe                      | tyr     |
| Tyr (Y) | trp; phe; thr; ser            | phe     |
| Val (V) | ile; leu; met; phe; ala; 노르류신 | leu     |

[0346]

[0347] 항체의 생물학적 특성에서 실질적인 변형은 (a) 치환의 구역에서, 예를 들어, 시트 또는 나선 형태로서, 폴리펩

타이드 골격의 구조, (b) 상기 표적 부위에서 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크 유지에 관한 그들의 효과에서 상당히 상이한 치환 선택에 의해 달성된다. 자연 발생 잔기는 통상 측-쇄 특성에 기반하여 그룹으로 분할된다:

[0348] (1) 소수성: 노르류신, met, ala, val, leu, ile;

[0349] (2) 중성 친수성: cys, ser, thr;

[0350] (3) 산성: asp, glu;

[0351] (4) 염기성: asn, gln, his, lys, arg;

[0352] (5) 쇄 배향에 영향을 주는 잔기: gly, pro; 및

[0353] (6) 방향족: trp, tyr, phe.

[0354] 비-보존적 치환은 이를 부류 중 하나의 구성원의 또 다른 부류로 교환을 수반한다.

[0355] 항체의 적절한 형태 유지에 관여되지 않는 임의의 시스테인 잔기는 또한 분자의 산화적 안정성을 개선하기 위해 그리고 비정상 가교결합을 예방하기 위해, 일반적으로 세린으로, 치환될 수 있다. 반대로, 시스테인 결합(들)은 (특히 항체가 항체 단편, 예컨대 Fv 단편인 경우) 그의 안정성을 개선하기 위해 항체에 첨가될 수 있다.

[0356] 치환형 변이체의 특히 바람직한 유형은 모 항체 (예를 들면 인간화된 또는 인간 항-CD33 항체)의 하나 이상의 초가변 영역 잔기 치환을 포함한다. 일반적으로, 추가 발달을 위하여 선택된 수득한 변이체(들)은 이들이 생성되는 모 항체에 비하여 개선된 생물학적 특성을 가질 것이다. 상기 치환형 변이체 생성을 위한 편리한 방식은 파아지 디스플레이를 이용하는 친화도 성숙을 포함한다. 간단히, 몇 개의 초가변 영역 부위 (예를 들면, 6-7 부위)는 돌연변이되어 각각의 부위에서 모든 가능한 아미노 치환을 생성한다. 그렇게 생성된 항체 변이체는 각각의 입자 내에 포장된 M13의 유전자 III 생성물에 융합으로서 섬유상 파아지 입자로부터 1가 방식으로 디스플레이된다. 파아지-디스플레이된 변이체는 그 다음 본 명세서에 개시된 바와 같이 그의 생물학적 활성 (예를 들면, 결합 친화도)로 선별된다. 변형을 위한 후보 초가변 영역 부위를 확인하기 위해, 알라닌 스캐닝 돌연변이 생성은 항원 결합에 상당히 기여하는 초가변 영역 잔기를 확인하기 위해 수행될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 항체와 항원 (예를 들면, 본 개시내용의 CD33 단백질) 사이 접점을 확인하기 위해 항원-항체 복합체의 결정 구조를 분석하는 것이 유익할 수 있다. 상기 접촉 잔기 및 인접 잔기는 본 명세서에서 정교화된 기술에 있어서 치환용 후보이다. 일단 상기 변이체가 생성되면, 변이체의 패널은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 선별에 적용되고 하나 이상의 관련 검정에서 우월한 특성을 가진 항체는 추가 개발을 위하여 선택될 수 있다. 친화도 성숙은 또한 효모 제시 기술 예컨대, 예를 들어, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; 및 Xu 등, *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013)에서 개시된 것을 사용함으로써 수행될 수 있다.

[0357] 항체의 아미노산 변이체의 또 다른 유형은 항체의 최초 글리코실화 패턴을 변경한다. 변경은 항체에서 발견된 하나 이상의 탄수화물 모이어티 결실, 및/또는 항체에서 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위 부가를 의미한다.

[0358] 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-연결되거나 O-연결된다. N-연결된 아스파라긴 잔기의 측쇄에 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. X가 프롤린을 제외한 임의의 아미노산인, 트리펩타이드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌은 아스파라긴 측쇄에 탄수화물 모이어티의 효소 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩타이드에서 이들 트리펩타이드 서열 중 어느 하나의 존재는 잠재적인 글리코실화 부위를 창출한다. 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시리신이 또한 사용될 수 있어도, O-연결된 글리코실화는 하이드록시아미노산에 당류 N-아세일갈اكت사민, 갈اكت오스, 또는 자일로스 중 하나, 가장 통상적으로 세린 또는 트레오닌의 부착을 지칭한다.

[0359] 항체에 글리코실화 부위의 부가는 (N-연결된 글리코실화 부위를 위한) 하나 이상의 상기-기재된 트리펩타이드 서열을 함유하도록 아미노산 서열 변경에 의해 편리하게 달성된다. 변경은 또한 (O-연결된 글리코실화 부위를 위한) 최초 항체의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가, 또는 치환에 의해 실시될 수 있다.

[0360] 항-IgE 항체의 아미노산 서열 변이체를 인코딩하는 핵산 분자는 종래 기술에 공지된 다양한 방법에 의해 제조된다. 이들 방법은, 비제한적으로, (자연 발생 아미노산 서열 변이체의 경우에서) 천연 공급원으로부터 단리 또는 항체 (예를 들면, 본 개시내용의 항-CD33 항체) 또는 항체 단편의 더욱 초기에 제조된 변이체 또는 비-변이체 버전의 올리고뉴클레오타이드-매개된 (또는 부위-관련된) 돌연변이 생성, PCR 돌연변이 생성, 및 카세트 돌연변이

생성에 의한 제조를 포함한다.

[0361] (10) 항체 콘주게이트

본 개시내용의 항-CD33 항체, 또는 이들의 항체 단편은 검출가능한 마커, 독소, 또는 치료 제제에 접합될 수 있다. 항체에 문자, 예컨대 검출가능한 마커, 독소, 또는 치료 제제 접합을 위하여 종래 기술에 공지된 임의의 적합한 방법은 사용될 수 있다.

예를 들어, 약물 접합은 특정 종양 마커 (예를 들면, 이상적으로, 종양 세포 안팎에서 단지 발견되는 단백질)을 특이적으로 표적하는 항체에 생물학적 활성 세포독성 (항암) 적재물 또는 약물의 커플링을 포함한다. 항체는 바디에서 아래로 이를 단백질을 추적하고 암 세포의 표면에 자체 부착한다. 항체와 상기 표적 단백질 (항원) 사이 생화학적 반응은 종양 세포에서 신호를 유발하고, 그 다음 세포독소와 함께 항체를 흡수 또는 내재화한다. ADC가 내재화된 이후, 세포독성 약물을 방출되고 암을 사멸시킨다. 상기 표적화 때문에, 이상적으로 약물은 더 낮은 부작용을 갖고 다른 화학요법 제제보다 더 넓은 적정 약물 농도를 제공한다. 항체를 접합하는 기술은 개시된다 종래 기술에 공지되어 있다 (참조, 예를 들면, Jane de Lartigue, OncLive July 5, 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; 및 Ducry 등, (2010). *Bioconjugate Chemistry* 21 (1): 5-13).

[0364] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 리신, 리신 A-쇄, 독소루비신, 다우노루비신, 메이탄시노이드, 탁솔, 에티듐 브로마이드, 미토마이신, 에토포시드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 디하이드록시 안트라신 디온, 악티노마이신, 디프테리아 독소, 슈도모나스 외독소 (PE) A, PE40, 아브린, 아브린 A 쇄, 모넥신 A 쇄, 알파-사르신, 젤로닌, 마이토겔린, 레스트릭토신, 폐노마이신, 애노마이신, 큐리신, 크로틴, 칼리키아마이신, 사포나리아 오피시날리스 억제제, 글루코코르티코이드, 아우리스타틴, 아우로마이신, 이트륨, 비스무트, 콤브레스타틴, 듀오카르마이신, 돌라스타틴, cc1065, 및 시스플라틴으로부터 선택된 독소에 접합될 수 있다.

[0365] (11) 다른 항체 변형

본 개시내용의 항-CD33 항체, 또는 이의 항체 단편은 종래 기술에 공지되어 있고 쉽게 이용가능한 추가의 비-단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 바람직하게는, 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 폴리머이다. 수용성 폴리머의 비-제한 예는, 비제한적으로, 하기로 포함한다: 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 코폴리머, 카복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 코폴리머, 폴리아미노산 (호모폴리mer 또는 랜덤 코폴리머), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 호모폴리머, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 코-폴리머, 폴리옥시에틸레이트화된 폴리올 (예를 들면, 글리세롤), 폴리비닐 알코올, 및 이들의 혼합물. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 물에서 그의 안정성 때문에 제조에서 이점을 가질 수 있다. 폴리머는 임의의 문자량일 수 있고, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 폴리머의 수는 다양할 수 있고, 1 초과 폴리머가 부착되면, 이들은 동일한 또는 상이한 문자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용된 폴리머의 수 및/또는 유형은, 항체 유도체가 한정된 조건하에 요법, 등에서 사용될 것이든 아니든, 비제한적으로, 개선되는 항체의 특정한 특성 또는 기능을 포함하는 고려사항들에 기반하여 결정될 수 있다. 상기 기술 및 다른 적합한 제형은 하기에 개시된다: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Alfonso Gennaro, Ed., Philadelphia College of Pharmacy 및 Science (2000).

[0367] 결합 검정 및 다른 검정

본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들면, 공지된 방법 예컨대 ELISA, 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 웨스턴 블랏, 등에 의해 항원 결합 활성에 대하여 시험될 수 있다.

일부 구현예에서, 경쟁 검정은 본 명세서에 기재된 임의의 항체와 경쟁하는 항체를 동정하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쟁 검증은 표 3A-3C, 4A-34, 5A-5D, 6A-6D, 7, 및 8에서 열거된, 또는 CD33에 결합을 위하여 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 또는 AB-H66으로부터 선택된 임의의 항체와 경쟁하는 항체를 동정하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 그와 같은 경쟁 항체는 표 3A-3C, 4A-4C, 5A-5D, 6A-6D, 7, 및

8에서 열거된, 또는 AB-14.1, AB-14.2, AB-14.3, AB-14.4, AB-14.5, AB-14.6, AB-14.7, AB-14.8, AB-14.9, AB-14.10, AB-14.11, AB-63.4, AB-63.5, AB-63.6, AB-63.7, AB-63.8, AB-63.9, AB-63.10, AB-63.11, AB-63.12, AB-63.13, AB-63.14, AB-63.15, AB-63.16, AB-63.17, AB-63.18, AB-64.1, AB-64.2, AB-64.3, AB-64.4, AB-64.5, AB-64.6, AB-64.7, AB-64.8, AB-64.1.1, AB-64.1.2, AB-64.1.3, AB-64.1.4, AB-64.1.5, AB-64.1.6, AB-64.1.7, AB-64.1.8, AB-64.1.9, AB-64.1.10, AB-64.1.11, AB-64.1.12, AB-64.1.13, AB-64.1.14, AB-64.1.15, AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 또는 AB-H66으로부터 선택된 임의의 항체에 의해 결합되는 동일한 에피토프 (예를 들면, 선형 또는 형태적 에피토프)에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프 맵핑을 위한 상세한 예시적인 방법은 하기에서 제공된다: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

[0370]

예시적인 경쟁 검정에서, 세포 표면상에서 고정된 CD33 또는 CD33을 발현하는 세포는 CD33에 결합하는 제1 표지된 항체 (예를 들면, 인간 또는 비-인간 영장류) 및 CD33에 결합을 위하여 제1 항체와 경쟁하는 그의 능력에 대하여 시험되고 있는 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액에서 인큐베이션된다. 제2 항체는 하이브리도마 상청액에서 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정된 CD33 또는 CD33을 발현하는 세포는 제1 표지된 항체를 포함하지만 제2 비표지된 항체를 포함하지 않는 용액에서 인큐베이션된다. CD33에 제1 항체의 결합이 허용된 조건하에 인큐베이션 이후, 과잉의 미결합된 항체는 제거되고, 고정된 CD33 또는 CD33을 발현하는 세포와 관련된 표지의 양은 측정된다. 고정된 CD33 또는 CD33을 발현하는 세포와 관련된 표지의 양이 대조군 샘플에 비하여 시험 샘플에서 실질적으로 감소되면, 그것은 제2 항체가 CD33에 결합을 위하여 제1 항체와 경쟁하고 있는 것을 나타낸다. 참조, Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

[0371]

### 핵산, 벡터, 및 숙주 세포

[0372]

본 개시내용의 항-CD33 항체는, 예를 들면, 미국 특허 번호 4,816,567에 기재된 바와 같이 재조합 방법 및 조성물을 이용하여 생산될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 임의의 항-CD33 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는 단리된 핵산은 제공된다. 상기 핵산은 항-CD33 항체 (예를 들면, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)의 VH를 함유하는 아미노산 서열 및/또는 VL을 함유하는 아미노산 서열을 인코딩할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 핵산을 함유하는 하나 이상의 벡터 (예를 들면, 발현 벡터)는 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 핵산을 함유하는 숙주 세포는 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 하기를 함유한다 (예를 들면, 하기로 형질도입되고 있다): (1) 항체의 VL을 함유하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 함유하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 함유하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 함유하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 함유하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 함유하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 함유하는 제2 벡터. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들면, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 럼프양 세포 (예를 들면, Y0, NS0, Sp20 세포)이다.

[0373]

본 개시내용의 항-CD33 항체의 제조 방법은 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, 항체의 발현에 적합한 조건하에, 항-CD33 항체를 인코딩하는 핵산을 함유하는 본 개시내용의 숙주 세포 배양을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 후속적으로 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 회수된다.

[0374]

본 개시내용의 항-CD33 항체의 재조합 생산을 위하여, 항-CD33 항체를 인코딩하는 핵산은 단리되고 숙주 세포에서 추가 클론화 및/또는 발현을 위하여 하나 이상의 벡터 속에 삽입된다. 상기 핵산은 쉽게 단리될 수 있고 종래의 절차를 이용하여 (예를 들면, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브 이용에 의해) 서열분석될 수 있다.

[0375]

본 개시내용의 임의의 항-CD33 항체, 또는 본 명세서에서 기재된 (항체를 포함하는) 이들의 폴리펩타이드 단편을 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 적합한 벡터는, 제한 없이, 클론화 벡터 및 발현 벡터를 포함한다. 적합한 클론화 벡터는 표준 기술에 따라 작제될 수 있거나, 종래 기술에서 이용가능한 다수의 클론화 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클론화 벡터가 사용되도록 의도된 숙주 세포에 따라 다양할 수 있는 반면에, 유용한 클론화 벡터는 일반적으로 자가-복제하는 능력을 갖고, 특정한 제한 엔도뉴클레아제를 위한 단일 표적을 보유할 수 있고, 및/또는 벡터를 함유하는 클론 선택에서 사용될 수 있는 마커용 유전자를 운반할 수 있다. 적합한 예는 하기를 포함한다: 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들면, pUC18, pUC19, 블루스크립트 (예를 들면, pBS SK+) 및 그의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파아지 DNAs, 및 셔틀 벡터 예컨대 pSA3 및 pAT28. 이들 및 많은 다른 클론화 벡터는 상업적 판매인 예컨대 BioRad, Strategene, 및 Invitrogen으로부터 이용가능하다.

- [0376] 발현 벡터는 일반적으로 본 개시내용의 핵산을 함유하는 복제가능 폴리뉴클레오타이드 작제물이다. 발현 벡터는 에피솜으로서 또는 염색체 DNA의 일체부로서 숙주 세포에서 복제가능할 수 있다. 적합한 발현 벡터는 비제한적으로 플라스미드, 아데노바이러스, 아데노-관련된 바이러스, 레트로바이러스를 포함하는, 바이러스성 벡터, 코스미드, 및 PCT 공개 번호 WO 87/04462에 개시된 발현 벡터(들)을 포함한다. 벡터 성분은, 비제한적으로, 하나 이상의 하기를 일반적으로 포함할 수 있다: 신호 서열; 복제의 기원; 하나 이상의 마커 유전자; 적합한 전사 제어 요소 (예컨대 프로모터, 인핸서 및 종결자). 발현 (즉, 번역)을 위하여, 하나 이상의 번역 제어 요소, 예컨대 리보솜 결합 부위, 번역 개시 부위, 및 정지 코돈은 또한 일반적으로 요구된다.
- [0377] 당해 핵산을 함유하는 벡터는, 전기천공, 염화칼슘, 염화루비듐, 인산칼슘, DEAE-テク스트란, 또는 다른 서브스턴스를 사용하는 형질감염; 미세투사물 폭격; 리포액션; 및 감염 (예를 들면, 벡터가 감염성 제제 예컨대 백신이나 바이러스인 경우)을 포함하는, 임의의 수의 적절한 수단에 의해 숙주 세포 속에 도입될 수 있다. 벡터 또는 폴리뉴클레오타이드 도입의 선택은 종종 숙주 세포의 특징에 의존할 것이다. 일부 구현예에서, 벡터는 본 개시 내용의 항-CD33 항체를 인코딩하는 하나 이상의 아미노산 서열을 함유하는 핵산을 함유한다.
- [0378] 항체-인코딩 벡터의 클론화 또는 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 특히 글리코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요없는 경우, 박테리아에서 생산될 수 있다. 박테리아내 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현을 위하여 (예를 들면, 미국 특허 번호 5,648,237, 5,789,199, 및 5,840,523; 및 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, *E. coli*에서 항체 단편의 발현 기재). 발현 이후, 항체는 가용성 분획으로 박테리아 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고 추가로 정제될 수 있다.
- [0379] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물, 예컨대 사상균 또는 효모는 또한, 부분적으로 또는 완전히 인간 글리코실화 패턴으로 항체의 생산을 초래하는, 글리코실화 경로가 "인간화되"고 있는 진균 및 효모 균주를 포함하는, 항체-인코딩 벡터용 적합한 클론화 또는 발현 숙주이다 (예를 들면, Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004); 및 Li 등, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)).
- [0380] 글리코실화된 항체의 발현용 적합한 숙주 세포는 또한 다중세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유래될 수 있다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 특히 스포도프테라 프루지페르다 세포의 형질주입을 위하여, 곤충 세포와 함께 사용될 수 있는 수많은 바콜로바이러스 균주는 확인되고 있다. 식물 세포 배양액은 또한 숙주로서 이용될 수 있다 (예를 들면, 미국 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, 및 6,417,429, 형질전환 식물에서 항체 생산용 PLANTIBODIES™ 기술 기재.).
- [0381] 척추동물 세포는 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 혼탁액에서 성장하도록 적응되는 포유동물 세포주는 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 하기이다: SV40 (COS-7)에 의해 전환된 원숭이 신장 CV1 주; 인간 배아 신장 주 (예를 들면, Graham 등, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에 기재된 바와 같이 293 또는 293 세포); 어린 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들면, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에 기재된 바와 같이 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA); 갯과 신장 세포 (MDCK; 베팔로 랙트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유선 종양 (MMT 060562); 예를 들면, Mather 등, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 기재된 바와 같이, TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는, DHFR- CHO 세포 (Urlaub 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))을 포함하는, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포; 및 골수종 세포주 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0를 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위하여, 참고, 예를 들면, Yazaki 및 Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).
- [0382] **약제학적 조성물**
- [0383] 본 개시내용의 항-CD33 항체는 항-CD33 항체를 적절한 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 배합시킴으로써 치료 투여를 위한 다양한 제형으로 편입될 수 있고, 고체, 반-고체, 액체 또는 기체 형태로 제제 속에 제형화될 수 있다. 상기 제형의 예는, 제한 없이, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌약, 주사, 흡입제, 젤, 마이크로구형체, 및 에어로졸을 포함한다. 약제학적 조성물은, 제형에 의존하여, 동물 또는 인간 투여를 위하여 약제학적 조성을 제형화하는데 통상적으로 사용된 비히클인, 요망된, 약제학적으로-허용가능한, 비-독성 담체 또는 희석제를 포함할 수 있다. 희석제는 조합의 생물학적 활성에 영향을 주지 않기 위해 선택된다. 상기 희석제의 예는, 제한 없이, 중류수, 완충된 물, 생리적 염수, PBS, 링거 용액, 텍스트로오스 용액, 및 헹크 용액을 포함한다. 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 제형은 다른 담체, 아쥬반트, 또는 비-독성, 비치료제, 비면역

원성 안정제, 부형제 및 기타 동종을 추가로 포함할 수 있다. 조성물은 또한 생리적 조건에 근접하기 위해 추가의 서브스턴스, 예컨대 pH 조정 및 완충 제제, 독성 조정 제제, 습윤 제제 및 세제를 포함할 수 있다.

[0384] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 또한 예를 들어 임의의 다양한 안정화 제제, 예컨대 산화방지제를 포함할 수 있다. 약제학적 조성물이 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 생체내 안정성을 향상시키는, 또는 달리 그의 약리적 특성을 향상시키는 (예를 들면, 폴리펩타이드의 반감기를 증가시키는, 그의 독성을 감소시키는, 그리고 용해도 또는 흡수를 향상시키는) 다양한 널리-공지된 화합물로 복합체화될 수 있다. 상기 변형 또는 복합체화 제제의 예는, 제한 없이, 설페이트, 글루코네이트, 시트레이트 및 포스페이트를 포함한다. 조성물의 폴리펩타이드는 또한 그의 생체내 속성을 향상시키는 분자로 복합체화될 수 있다. 상기 분자는, 제한 없이, 탄수화물, 폴리아민, 아미노산, 다른 웨타이드, 이온 (예를 들면, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 망간), 및 지질을 포함한다.

[0385] 다양한 유형의 투여에 적합한 제형의 추가 예는 아래에 발견될 수 있다: Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985). 약물 전달용 방법의 간단한 검토를 위하여, 참조, Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990).

[0386] 경구 투여를 위하여, 활성 성분은 고체 복용 형태, 예컨대 캡슐, 정제, 및 분말로, 또는 액체 복용 형태, 예컨대 엘리시르, 시럽, 및 혼탁액으로 투여될 수 있다. 활성 성분(들)은 불활성 성분 및 분말화된 담체, 예컨대 글루코스, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 전분, 셀룰로오스 또는 셀룰로오스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 나트륨 사카린, 활석, 탄산마그네슘과 함께 젤라틴 캡슐에서 캡슐화될 수 있다. 바람직한 색상, 맛, 안정성, 완충 수용력, 분산 또는 다른 공지된 바람직한 특징을 제공하기 위해 첨가될 수 있는 추가의 불활성 성분의 예는 적색 산화철, 실리카겔, 나트륨 라우릴 설페이트, 이산화티타늄, 및 식용 백색 잉크이다. 유사한 희석제는 압축 정제를 제조하는데 사용될 수 있다. 두 정제 및 캡슐은 일정 기간 동안 약물의 연속 방출을 제공하기 위해 지속 방출 생성물로서 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의의 좋지 않은 맛을 마스킹하기 위해 그리고 분위기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있거나, 위장관에서 선택적 봉해를 위하여 장용 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액체 복용 형태는 환자 승인을 증가시키기 위해 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다.

[0387] 비경구 투여에 적합한 제형은, 산화방지제, 버퍼, 정균제, 및 의도된 수령체의 혈액과 등장이도록 제형을 만드는 용질을 함유할 수 있는, 수성 및 비-수성, 등장의 멸균된 주사 용액, 및 혼탁 제제, 가용화제, 증점 제제, 안정제, 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균된 혼탁액을 포함한다.

[0388] 약제학적 조성물을 제형화하는데 사용된 성분은 바람직하게는 고순도이고 잠재적으로 유해한 오염물질이 실질적으로 없다 (예를 들면, 적어도 National Food (NF) 등급, 일반적으로 적어도 분석적 등급, 및 더욱 전형적으로 적어도 약제학적 등급). 또한, 생체내 사용을 위하여 의도된 조성물은 일반적으로 멸균된다. 소정의 화합물이 사용에 앞서 합성되어야 하는 정도로, 수득한 생성물은 전형적으로, 합성 또는 정제 공정 동안 존재할 수 있는, 임의의 잠재적으로 독성 제제, 특히 임의의 내독소가 실질적으로 없다. 친계 투여용 조성물은 또한 멸균되고, 실질적으로 등장이고 GMP 조건하에 제조된다.

[0389] 제형은 뇌 또는 중추신경계에서 유지 및 안정화를 위하여 최적화될 수 있다. 제제가 두개 구획 속에 투여되는 경우, 제제가 구획에서 유지되는 것이, 그리고 혈액 뇌 장벽을 확산 또는 달리 교차하는 것이 바람직하다. 안정화 기술은 분자량 증가를 달성하기 위해 가교결합, 다합체화, 또는 그룹 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴아미드, 중성 단백질 담체, 등에 연결을 포함하다.

[0390] 유지 증가를 위한 다른 전략은 생체붕괴성 임플란트에서 본 개시내용의 항-CD33 항체의 포착을 포함한다. 치료적으로 활성 제제의 방출 속도는 폴리머 매트릭스를 통한 이동의 속도, 및 임플란트의 생체내분해에 의해 제어된다. 폴리머 장벽을 통한 약물의 이동은 화합물 용해도, 폴리머 친수성, 폴리머 가교결합의 정도, 폴리머 장벽을 약물에 더욱 침투성으로 만들기 위한 물 흡수시 폴리머의 팽창, 임플란트의 기하학, 및 기타 동종에 의해 또한 영향을 받을 것이다. 임플란트는 이식의 부위로서 선택된 영역의 크기 및 형상에 비례한 치수이다. 임플란트는 입자, 시트, 폐치, 플라크, 섬유, 마이크로캡슐 및 기타 동종일 수 있고 삽입의 선택된 부위와 양립 가능한 임의의 크기 또는 형상일 수 있다.

[0391] 임플란트는 단일체성, 즉 폴리머 매트릭스를 통해 균일하게 분포된, 또는 캡슐화된 활성 제제를 갖는 것일 수 있고, 여기에서 활성 제제의 저장소는 폴리머 매트릭스에 의해 캡슐화된다. 이용되는 폴리머 조성물의 선택은 투여의 부위, 치료의 요망된 기간, 환자 내성, 치료받는 질환 및 기타 동종으로 다양할 것이다. 폴리머의 특징

은 이식의 부위에서 생물분해능, 당해 제제와 혼용성, 캡슐화의 용이성, 생리적 환경에서 반감기를 포함할 것이다.

[0392]

이용될 수 있는 생분해성 폴리머 조성물은, 분해된 경우, 모노머를 포함하는, 생리적으로 허용가능한 열화 생성물을 초래하는, 유기 에스테르 또는 에테르일 수 있다. 자체로 또는 다른 모노머와 조합으로, 무수물, 아미드, 오르토에스테르 또는 기타 동종은 용도를 찾을 수 있다. 폴리머는 축합 폴리머일 수 있다. 폴리머는 가교결합 또는 비-가교결합될 수 있다. 호모- 또는 코폴리머인, 하이드록시지방족 카복실산, 및 다당류의 폴리머가 특히 관심이다. D-락트산, L-락트산, 라세미 락트산, 글라이콜산, 폴리카프로라톤, 및 이들의 조합의 폴리머가 폴리에스테르 중에서 포함된다. L-락테이트 또는 D-락테이트 이용에 의해, 서서히 생분해하는 폴리머는 달성되고, 반면에 열화는 라세미체로 실질적으로 향상된다. 글라이콜산과 락트산의 코폴리머는 특히 관심이고, 여기에서 생분해는 글라이콜산 대 락트산의 비에 의해 제어된다. 가장 빠르게 분해된 코폴리머는 글라이콜산 및 락트산의 거의 동등량을 갖고, 여기에서 어느 한쪽의 호모폴리머는 열화에 더욱 저항성이다. 글라이콜산 대 락트산의 비는 또한 임플란트의 취성에 영향을 줄 것이고, 여기에서 더욱 가요성 임플란트는 더 큰 기하학적 구조에 바람직하다. 관심 다당류 중에서 알긴산칼슘, 및 수불용성, 약 5 kD 내지 500 kD의 분자량, 등을 특징으로 하는 작용화된 셀룰로오스, 특히 카복시메틸셀룰로오스 에스테르가 있다. 생분해성 하이드로겔은 또한 본 개시내용의 임플란트에서 이용될 수 있다. 하이드로겔은 전형적으로, 액체를 흡입하는 능력을 특징으로 하는, 코폴리머 물질이다. 이용될 수 있는 예시적인 생분해성 하이드로겔은 하기에서 헬러에 기재된다: *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, N. A. Peppes ed., Vol. III, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1987, pp 137-149.

[0393]

약제학적 복용량

[0394]

본 개시내용의 항-CD33 항체를 함유하는 본 개시내용의 약제학적 조성물은 공지된 방법, 예컨대 불러스로서 정맥내 투여 또는 일정 기간에 걸쳐 연속 주입으로, 근육내로, 복강내, 뇌척수내, 두개내, 척수내, 괴하, 관절내, 활막내, 척추강내, 경구, 국소, 또는 흡입 경로로 CD33 항체에 의한 치료가 필요한 개체, 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다.

[0395]

본 개시내용의 약제학적 조성물의 복용량 및 요망된 약물 농도는 구상된 특정 용도에 따라 변할 수 있다. 적절한 복용량 또는 투여 경로의 결정은 통상적인 숙련가의 기술 내에 있다. 동물 실험은 인간 요법에 대한 효과적인 용량의 결정에 대한 신뢰할 수 있는 안내를 제공한다. 효과적인 용량의 종간 규모는 하기의 기재된 원리에 따라 수행될 수 있다: Mordenti, J. and Chappell, W. "The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics", In *Toxicokinetics and New Drug Development*, Yacobi 등, Eds, Pergamon Press, New York 1989, pp.42-46.

[0396]

본 개시내용의 항-CD33 항체 중 임의의 것의 생체내 투여에 대해, 정상 복용량은 투여 경로에 따라 약 10 ng/kg 초과 내지 약 100 mg/kg 이상의 개인의 체중 / 1일, 바람직하게는 약 1 mg/kg/1일 내지 10 mg/kg/1일에서 변할 수 있다. 며칠 또는 더 긴 시간 동안 반복된 투여에 대해, 치료될 질환, 장애, 또는 병태의 증증도에 따라, 치료는, 증상의 요망된 억제가 달성될 때까지 지속된다.

[0397]

예시적인 투여 레지멘은 항-CD33 항체의 약 2 mg/kg의 초기 용량, 그 다음 격주로 약 1 mg/kg의 매주 유지 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 복용 요법은, 의사가 달성하고자 하는 약력학적 소실의 패턴에 따라 유용할 수 있다. 예를 들면, 매주 1 내지 21 회의 개체 투약이 본 명세서에서 고려된다. 특정 구현예에서, 약 3  $\mu$ g/kg 내지 약 2 mg/kg (예컨대 약 3  $\mu$ g/kg, 약 10  $\mu$ g/kg, 약 30  $\mu$ g/kg, 약 100  $\mu$ g/kg, 약 300  $\mu$ g/kg, 약 1 mg/kg, 및 약 2/mg/kg)의 투여 범위가 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 투여 빈도는 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 하루 걸러 1회, 매주 1회, 매 2주 1회, 매 4주 1회, 매 5주 1회, 매 6주 1회, 매 7주 1회, 매 8주 1회, 매 9주 1회, 매 10주 1회, 또는 매월 1회, 매 2 개월 1회, 매 3 개월 1회, 또는 그 초과이다. 요법의 진행은 종래의 기술 및 검정으로 쉽게 모니터링된다. 투여된 항-CD33 항체를 포함하는 투여 레지멘은 사용된 용량과는 독립적으로 경시적으로 변할 수 있다.

[0398]

특정한 항-CD33 항체의 복용량은 항-CD33 항체의 하나 이상의 투여가 주어졌던 개체에서 실험적으로 결정될 수 있다. 개체는 증분적 용량의 항-CD33 항체가 주어진다. 항-CD33 항체의 효능을 평가하기 위해, 본 개시내용의 질환, 장애 또는 병태 중 임의의 것의 임상 증상 (예를 들면, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이상증, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 장기간 우울증, 죽상경화성 혈관성 질환, 및 정상 노화의 바람직하지 않은 증상)은 모니터링될 수 있다.

[0399]

본 개시내용의 항-CD33 항체의 투여는, 예를 들면, 투여 목적이 치료 또는 예방이든지 수령체의 생리적 조건,

및 당업자에게 공지된 다른 인자에 따라 연속 또는 간헐적일 수 있다. 항-CD33 항체의 투여는 사전선택된 기간 동안 본질적으로 연속일 수 있거나 일련의 이격된 용량일 수 있다.

[0400] 특정한 복용량 및 전달 방법에 관한 안내는 문헌에서 제공된다; 참조, 예를 들면, 미국 특허 번호 4,657,760; 5,206,344; 또는 5,225,212. 상이한 제형이 상이한 치료 및 상이한 장애에 효과적일 것이고, 특이적인 장기 또는 조직을 치료하기 위한 투여가 또 다른 장기 또는 조직과 상이한 방식으로 전달될 필요가 있음은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 또한, 복용량은 하나 이상의 개별의 투여에 의해, 또는 연속 주입으로 투여될 수 있다. 며칠 또는 더 긴 기간 동안 반복된 투여에 대해, 병태에 따라, 치료는, 질환 증상의 요망된 억제가 일어날 때까지 지속된다. 그러나, 다른 복용 요법은 유용할 수 있다. 이러한 요법의 진행은 종래의 기술 및 검정으로 쉽게 모니터링된다.

#### 치료 용도

[0402] 본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 하기의 예방, 상기 위험의 저하, 또는 치료에 사용될 수 있다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 크로이펠츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌출증, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 멜립, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 갖는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골 밀도, 골다공증, 골형성, 골화성 질환, 골의 파แตก병, 및 하기를 포함하는 암: 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 궤장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, CD33를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노소마 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이시마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닝기디티스 감염, I형 HIV, 및/또는 헤모필루스 인플루엔자. 일부 구현예에서, CD33 항체는 효능제 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 불활성 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 길항제 항체이다.

[0403] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 CD33의 세포 수준을 감소시키고 CD33과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호 작용을 억제하거나, 둘 모두인 본 개시내용의 항체를 치료적 유효량으로 필요로 하는 개체에게 투여함으로써 하기의 예방, 상기의 위험 저하, 또는 치료 방법을 제공한다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 크로이펠츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌출증, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 멜립, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 갖는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골 밀도, 골다공증, 골형성, 골화성 질환, 골의 파แตก병, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 궤장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, CD33를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노소마 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이시마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닝기디티스 감염, I형 HIV, 및/또는 헤모필루스 인플루엔자.

[0404] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 CD33의 세포 수준을 감소시키고 CD33과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호 작용을 억제하거나, 둘 모두인 본 개시내용의 항체를 치료적 유효량으로 필요로 하는 개체에게 투여함으로써, 암의 예방, 상기 위험의 저하, 또는 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기로부터 선택된 하나 이상의 CD33 활성을 나타낸다: (a) 면역억제 수지상 세포, 면역억제 대식세포, 면역억제 중성구, 비-종양형성

골수 유래된 억제 세포, 종양-관련된 대식세포, 비-종양형성 CD14<sup>+</sup> 골수 세포, 및 조절 T 세포 중 하나 이상의 증식, 성숙, 이동, 분화, 및/또는 기능성의 촉진; (b) 면역억제 수지상 세포, 면역억제 대식세포, 면역억제 중성구, 비-종양형성 골수 유래된 억제 세포, 종양-관련된 대식세포, 및 조절 T 세포 중 하나 이상의 종양으로의 침윤의 향상; (c) 종양, 말초 혈액, 또는 다른 림프양 장기에서 종양-촉진 골수/과립구성 면역-억제성 세포 및/또는 비-종양형성 CD14<sup>+</sup> 골수 세포의 수의 증가; (d) 종양 사멸화 잠재성으로 종양 특이적 T 림프구의 활성화의 감소; (e) 종양 사멸화 잠재성으로 종양 특이적 T 림프구의 침윤의 감소; (i) 종양 부피의 증가; (g) 종양 성장률의 증가; (h) 전이의 증가; (i) 종양 재발의 속도의 증가; (j) 하나 이상의 PD-1 리간드의 발현의 증가; (k) 항종양 T 세포 반응을 조절하는 하나 이상의 면역-요법 (선택적으로 상기 하나 이상의 면역-요법은 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, LIGHT, BTLA, CD38, TIGIT, VISTA, KIR, GAL9, TIM1, TIM3, TIM4, A2AR, LAG3, DR-5, CD39, CD70, CD73, TREM1, TREM2, 시글렉-5, 시글렉-7, 시글렉-9, 시글렉-11, SirpA, CD47, CSF-1 수용체, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질을 표적으로 하는 면역-요법이다), 또는 암 백신의 효능의 감소; 및 (l) 하나 이상의 화학요법 제제의 효능의 감소, 선택적으로 상기 화학요법 제제 중 하나 이상은 켐시타빈, 카페시타빈, 안트라사이클린, 독소루비신 (Adriamycin<sup>®</sup>), 에피루비신 (Ellence<sup>®</sup>), 탁산, 파클리탁셀 (Taxol<sup>®</sup>), 도세탁셀 (Taxotere<sup>®</sup>), 5-플루오로우라실 (5-FU), 사이클로포스파마이드 (Cytoxan<sup>®</sup>), 카보플라틴 (Paraplatin<sup>®</sup>), 옥살리플라틴 (Elotaxin<sup>®</sup>), 류코보린, 테모졸미드 (Temodar<sup>®</sup>), 및 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 항체는 하기로부터 선택된 하나 이상의 활성을 나타낸다: (a) 종양 침윤 CD3<sup>+</sup> T 세포의 수의 증가; (b) 비-종양형성 CD14<sup>+</sup> 골수 세포에서 CD33의 세포 수준의 감소, 선택적으로 상기 비-종양형성 CD14<sup>+</sup> 골수 세포는 종양 침윤 세포 또는 선택적으로 상기 비-종양형성 CD14<sup>+</sup> 골수 세포는 혈액에 존재함; (c) 비-종양형성 CD14<sup>+</sup> 골수 세포의 수의 감소, 선택적으로 상기 비-종양형성 CD14<sup>+</sup> 골수 세포는 종양 침윤 세포 또는 선택적으로 상기 비-종양형성 CD14<sup>+</sup> 골수 세포는 혈액에 존재함; (d) 하나 이상의 세포에서 PD-L1 수준의 감소, 선택적으로 상기 하나 이상의 세포는 비-종양형성 골수-유래된 억제 세포 (MDSC)임; (e) 고형 종양의 고형 성장률의 감소; (f) 종양 부피의 감소; (g) 하나 이상의 PD-1 억제제의 효능의 증가; (h) 하나 이상의 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법의 효능의 증가, 선택적으로 상기 하나 이상의 체크포인트 억제제 요법 및/또는 면역-조절 요법은 CTL4, 아데노신 경로, PD-L1, PD-L2, OX40, TIM3, LAG3, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 표적함; (i) 하나 이상의 화학요법 제제의 효능의 증가, 선택적으로 상기 화학요법 제제 중 하나 이상은 켐시타빈, 카페시타빈, 안트라사이클린, 독소루비신 (Adriamycin<sup>®</sup>), 에피루비신 (Ellence<sup>®</sup>), 탁산, 파클리탁셀 (Taxol<sup>®</sup>), 도세탁셀 (Taxotere<sup>®</sup>), 5-플루오로우라실 (5-FU), 사이클로포스파마이드 (Cytoxan<sup>®</sup>), 카보플라틴 (Paraplatin<sup>®</sup>), 옥살리플라틴 (Elotaxin<sup>®</sup>), 류코보린, 테모졸미드 (Temodar<sup>®</sup>), 및 이들의 임의의 조합임; 및 (j) 화학 또는 방사성 독소에 접합될 때, 고형 종양 및 관련된 혈관에서 CD33-발현 면역억제 골수 세포 및/또는 CD14-발현 세포의 사멸.

**[0405]** 본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 또한 하나 이상의 면역 세포 (예를 들면, 타고난 면역 세포 또는 적응성 면역 세포)의 생존 성숙, 기능성, 이동, 또는 증식을 유도 및/또는 촉진에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 CD33의 세포 수준을 감소시키고 CD33과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용을 억제하거나, 둘 모두인 본 개시내용의 항체를 치료적 유효량으로 개체에게 투여함으로써, 필요로 하는 개체에 있어서 하나 이상의 면역 세포의 생존, 성숙, 기능성, 이동, 또는 증식을 유도 또는 촉진시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 면역 세포는 수지상 세포, 대식세포, 미세아교세포, 중성구, T 세포, T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

**[0406]** 일부 구현예에서, 항체는 효능제 항-CD33 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 본 개시내용의 일시적 효능제 항-CD33 항체이고, 이 항체는 초기에 효능제로서 작용하고 그 다음 장기간 길항제 항체로서 작용한다. 일부 구현예에서, 항체는 불활성 항-CD33 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 길항제 항-CD33 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33의 세포 (예를 들면, 세포 표면, 세포내, 또는 총) 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33의 분해를 유도한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33의 절단을 유도한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33의 내재화를 유도한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33의 흘리기를 유도한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33 발현의 하향조절을 유도한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33와 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 억제한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 일시적으로 CD33의 분해를 활성화하고 그 다음 유도한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 일시적으로

CD33의 절단을 활성화하고 그 다음 유도한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 일시적으로 CD33의 내재화를 활성화하고 그 다음 유도한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 일시적으로 CD33의 흘리기를 활성화하고 그 다음 유도한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 일시적으로 CD33 발현의 하향조절을 활성화하고 그 다음 유도한다. 특정 구현예에서, 개체는 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNPs) *rs3865444* CC 또는 AC를 갖는 CD33 변이체 대립유전자를 갖는다. 특정 구현예에서, 개체는 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNPs) 2459419 CC 또는 CT를 갖는 CD33 변이체 대립유전자를 갖는다.

[0407]

본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 추가로 하기의 활성, 기능성, 또는 생존의 감소에 사용될 수 있다: 조절 T 세포, 종양-매립된 면역억제 수지상 세포, 종양-매립된 면역억제 대식세포, 골수-유래된 억제 세포, 종양-관련된 대식세포, 급성 골수 백혈병 (AML) 세포, 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 세포, 및/ 또는 만성 골수 백혈병 (CML) 세포. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 CD33에 결합하거나 상기와 상호작용하는 항체의 치료적 유효량을 개체에게 투여함으로써, 필요로 하는 개체에 있어서 조절 T 세포, 종양-매립된 면역억제 수지상 세포, 종양-매립된 면역억제 대식세포, 골수-유래된 억제 세포, 종양-관련된 대식세포, 급성 골수 백혈병 (AML) 세포, 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 세포, 또는 만성 골수 백혈병 (CML) 세포의 활성, 기능성, 또는 생존의 감소 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 항체는 길항체 항체, 불활성 항체, 또는 효능제 항체로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 항체는 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체 또는 항-CD33 항체 콘주게이트이다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체 콘주게이트는 검출가능한 마커, 독소, 또는 치료제에 접합된 항-CD33 항체를 포함한다.

[0408]

본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 시험관내 또는 생체내 하나 이상의 세포 상의 CD33의 세포 수준을 감소시키고, CD33과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용을 억제하거나, 또는 둘 모두에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체의 치료적 유효량을 개체에게 투여함으로써, 필요로 하는 개체에 있어서 하나 이상의 세포 상의 CD33의 세포 수준의 감소, CD33과 하나 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용의 억제, 또는 둘 모두의 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33의 생체내 세포 수준을 감소시킨다.

[0409]

본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-CD33 항체는 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교세포, T 세포, 및 대식세포, 및/또는 세포주를 제한 없이 포함하는, 하나 이상의 세포 상의 CD33의 세포 수준을 감소시키는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 항-CD33 항체의 치료적 유효량을 개체에게 투여함으로써, 필요로 하는 개체에 있어서 하나 이상의 세포 상의 CD33의 세포 수준의 감소 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 세포는 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교세포, T 세포, 및 대식세포, 그리고 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33의 생체내 세포 수준을 감소시킨다. CD33의 세포 수준은, 제한 없이, CD33의 세포 표면 수준, CD33의 세포내 수준, 및 CD33의 전체 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준의 증가는 CD33의 세포 표면 수준의 감소를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, CD33의 세포 표면 수준은 본 명세서에서 기재되거나 당해 분야에서 공지된 임의의 시험관내 세포 기반 검정 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준의 증가는 CD33의 세포내 수준의 감소를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, CD33의 세포내 수준은 본 명세서에서 기재되거나 당해 분야에서 공지된 임의의 시험관내 세포 기반 검정 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준의 증가는 CD33의 전 체 수준의 감소를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, CD33의 전체 수준은 본 명세서에서 기재되거나 당해 분야에서 공지된 임의의 시험관내 세포 기반 검정 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체는 CD33 분해, CD33 절단, CD33 내재화, CD33 흘리기, 및/또는 CD33 발현의 하향조절을 포함한다. 일부 구현예에서, CD33의 세포 수준은 시험관내 세포 검정을 이용하여 1차 세포 (예를 들면, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교세포, T 세포, 및 대식세포) 또는 세포주에 대해 측정된다.

[0410]

본 개시내용의 다른 측면은 항-CD33 항체로 치료를 위하여 필요로 하는 대상체를 선택하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: a. 샘플 (예를 들면, 혈액 샘플)을 상기 대상체로부터 얻는 단계; b. 상기 대상체에서 존재하는 CD33 대립유전자를 검출하는 단계; 및 c. CD33을 결합시키거나 상기와 상호작용하는 항체로 치료를 위하여 상기 대상체를 선택하는 단계로서, 상기 대상체는 하나 이상의 CD33 대립유전자를 가지며, 상기 하나 이상의 CD33 대립유전자는 *rs3865444<sup>AC</sup>*, 및 *rs3865444<sup>CC</sup>*로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단계. 본 개시내용의 다른 측면은 CD33을 결합시키거나 상기와 상호작용하는 항체에 대한 필요로 하는 대상체의 반응성을 평가하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: a. 상기 대상체에게 항-CD33 항체를 투여하기 전 상기

대상체로부터 수득된 혈액 샘플에서 비-종양형성 골수 세포 상의 CD45<sup>+</sup> 및 CD14<sup>+</sup>의 발현 수준을 측정하는 단계; b. 상기 대상체에게 치료적 유효량의 상기 항체를 투여하는 단계; 및 c. 항-CD33 항체의 투여 후 상기 대상체로부터 수득된 혈액 샘플에서 비-종양형성 골수 세포 상의 CD45<sup>+</sup> 및 CD14<sup>+</sup>의 발현 수준을 측정하는 단계, 상기 항-CD33 항체의 투여 후 비-종양형성 골수 세포 상의 CD45<sup>+</sup> CD14<sup>+</sup> 수준의 감소는, 상기 대상체가 상기 제제에 반응한다는 것을 나타냄. 샘플, 예컨대 혈액 샘플을 얻는 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 게다가, CD33 변이체 및/또는 대립유전자를 검출하는 임의의 공지된 방법, 예컨대 SNP 분석이 사용될 수 있음이 인정될 것이다. 일부 구현예에서, 반응성을 평가하는 방법은 하나 이상의 추가 치료적으로 효과적인 양의 항체를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0411] 일부 구현예에서 개체는 CD33의 변이체를 갖는다. 일부 구현예에서, 변이체는, 제한 없이, 하기로부터 선택된 하나 이상의 다형성을 포함한다: (a) SNP rs3865444<sup>AC</sup>; (b) SNP rs3865444<sup>CC</sup>; (c) SNP rs35112940<sup>GG, AA, AG</sup>; 및 (d) SNP rs12459419<sup>CC, CT 또는 TT</sup>; 그리고 이들의 임의의 조합.

[0412] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 항-CD33 항체 또는 이중특이적 항-CD33 항체와, 패턴 인식 수용체에 결합하는 항체, 톤-유사 수용체에 결합하는 항체, 손상-관련된 문자 패턴 (DAMP) 수용체에 결합하는 항체, 및/또는 사이토카인에 결합하는 항체 또는 인터류킨에 결합하는 항체)와의 공투여를 추가로 수반할 수 있다.

[0413] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 추가로, 상기 개체에게, 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체, 및/또는 하나 이상의 표준 또는 조사적인 항암 요법을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 상기 항-CD33 항체와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 항-PD-L1 항체, 항-CTLA4 항체, 항-PD-L2 항체, 항-PD-1 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 및 항-HVEM 항체, 항-B- 및 T-림프구 감쇠기 (BTLA) 항체, 항-살해 억제 수용체 (KIR) 항체, 항-GAL9 항체, 항-TIM3 항체, 항-A2AR 항체, 항-LAG-3 항체, 항-포스파티딜세린 항체, 항-CD27 항체, 항-TNF $\alpha$  항체, 항-시글렉-5 항체, 항-시글렉-7 항체, 항-시글렉-9 항체, 항-시글렉-11 항체, 길항적 항-TREM1 항체, 길항적 항-TREM2 항체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 표준 또는 조사적인 항암 요법은 방사선요법, 세포독성화학요법, 표적 요법, 이마티닙 요법, 트라스투주맙 요법, 에타네르셉트 요법, 입양 세포 전달 (ACT) 요법, 키메라성 항원 수용체 T 세포 전이 (CAR-T) 요법, 백신 요법, 및 사이토카인 요법으로부터 선택된다.

[0414] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 추가로, 상기 개체에게, 억제성 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 억제성 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 항-CD33 항체와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 억제성 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 항-CCL2 항체, 항-CSF-1 항체, 항-IL-2 항체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0415] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 추가로, 상기 개체에게, 자극 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 효능적 항체를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 자극 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 효능적 항체는 항-CD33 항체와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 자극 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 효능적 항체는 효능제 항-CD40 항체, 효능제 항-OX40 항체, 효능제 항-ICOS 항체, 효능제 항-CD28 항체, 작용적 항-TREM1 항체, 작용적 항-TREM2 항체, 효능제 항-CD137/4-1BB 항체, 효능제 항-CD27 항체, 효능제 항-글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련된 단백질 GITR 항체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0416] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 추가로, 상기 개체에게 적어도 하나의 자극성 사이토카인을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 자극성 사이토카인은 항-CD33 항체와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 자극성 사이토카인은 IFN- $\alpha$ 4, IFN- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP, IL-20 패밀리 일원, LIF, IFN-감마, OSM, CNTF, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, IL-33, CRP, IL-33, MCP-1, MIP-1-베타, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0417] 일부 구현예에서, 대상체 또는 개체는 포유동물이다. 포유동물은, 제한 없이, 사육된 동물 (예를 들면, 소, 양, 고양이, 개, 및 말), 영장류 (예를 들면, 인간 및 비-인간 영장류 예컨대 원숭이), 토끼, 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랙트)을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체 또는 개체는 인간이다.

[0418]

**치매**

[0419]

치매는, 정상 노화로부터 기대될 수 있는 것을 넘어, 이전에 비장애인으로 전반적인 인지 능력의 심각한 손실을 나타내는 비-특이적 증후군 (즉, 일련의 정후 및 증상)이다. 치매는 특유의 전반적인 뇌 손상의 결과로서 정직 일 수 있다. 대안적으로, 치매는, 바디에서 손상 또는 질환 때문에 장기간 쇠퇴를 초래하는, 진행성일 수 있다. 치매가 노인 집단에서 훨씬 더 흔한 반면, 65세 이전 또한 발생할 수 있다. 치매에 의해 영향받는 인지 영역은, 제한 없이, 기억, 주의 범위, 언어, 및 문제 해결을 포함한다. 일반적으로, 증상은 개체가 치매로 진단되기 이전 적어도 6 개월 동안 나타나야 한다.

[0420]

치매의 예시적인 형태는, 제한 없이, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 의미 치매, 및 루이체 치매를 포함한다.

[0421]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체의 투여는 치매를 예방, 상기 위험을 저하, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체 투여는 치매를 갖는 개체에서 하나 이상의 CD33 활성을 조절할 수 있다.

[0422]

**전두측두 치매**

[0423]

전두측두 치매 (FTD)는 뇌의 전두엽의 진행성 악화에서 비롯하는 병태이다. 경시적으로, 퇴행은 측두엽으로 전전할 수 있다. 유병률에서 알츠하이머병 (AD)에 버금가는, FTD는 초로기 치매 사례의 20%를 차지한다. FTD의 임상 특징은 기억력 결핍, 행동 비정상, 인격 변화, 및 언어 장애를 포함한다 (Cruts, M. & Van Broeckhoven, C., Trends Genet. 24:186-194 (2008); Neary, D., 등, Neurology 51:1546-1554 (1998); Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J. R., Neurology 58:1615-1621 (2002)).

[0424]

FTD 사례의 상당한 부분은 상염색체 우세한 방식에서 선천적이지만, 한 가족에서 조차, 증상은 행동 방해를 가진 FTD로부터, 1차 진행성 언어상실증까지, 피질-기저 신경절 퇴행까지 스펙트럼을 걸칠 수 있다. 대부분의 신경퇴행성 질환처럼, FTD는 이환 뇌에서 특이적 단백질 응집물의 병리적 존재를 특징으로 할 수 있다. 역사적으로, FTD의 최초 설명은 신경섬유 엉킴 또는 퍽(Pick) 바디내 하이페인산화된 타우 단백질의 신경세포내 축적의 존재를 인식하였다. 미세소관 관련된 단백질 타우에 대한 원인적 역할은 몇 개의 계열내 타우 단백질을 인코딩하는 유전자에서 돌연변이의 확인에 의해 지지되었다 (Hutton, M., 등, Nature 393:702-705 (1998)). 그러나, 다수의 FTD 뇌는 하이페인산화된 타우의 축적을 보여주지 않지만 유비퀴틴 (Ub) 및 TAR DNA 결합 단백질 (TDP43)에 대한 면역반응성을 나타낸다 (Neumann, M., 등, Arch. Neurol. 64:1388-1394 (2007)). Ub 내포물 (FTD-U)을 가진 대다수의 그들 FTD 사례는 프로그라눌린 유전자에서 돌연변이를 운반하는 것으로 나타났다.

[0425]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체 투여는 FTD를 예방, 상기 위험을 저하, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체 투여는 FTD를 갖는 개체에서 하나 이상의 CD33 활성을 조절할 수 있다.

[0426]

**알츠하이머병**

[0427]

알츠하이머병 (AD)는 치매의 가장 흔한 형태이다. 진행함에 따라 악화되고, 결국 사망으로 이어지는, 질환에 대한 치료법은 없다. 가장 종종, AD는 65세 넘는 사람에서 진단된다. 그러나, 덜-만연한 조기 발병 알츠하이머병이 훨씬 초기에 발생할 수 있다.

[0428]

알츠하이머병의 흔한 증상은 행동 증상, 예컨대 최근 사건 기억하기의 어려움; 인지 증상, 혼란, 자극감수성 및 공격, 감정 기복, 언어 장애, 및 장기간 기억 상실을 포함한다. 질환이 진행함에 따라 신체적으로 기능은 상실되고, 궁극적으로 사망으로 이어진다. 알츠하이머병은 완전히 분명해지기 전에 미공지된 및 가변 양의 시간 동안 발달하고, 수년간 미진단된 채 진행할 수 있다.

[0429]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체 투여는 알츠하이머병을 예방, 상기 위험을 저하, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체 투여는 알츠하이머병을 갖는 개체에서 하나 이상의 CD33 활성을 조절할 수 있다.

[0430]

**파킨슨병**

[0431]

특발성 또는 원발성 파킨슨증, 운동기능감퇴 경직 증후군 (HRS), 또는 진전 마비로 지칭될 수 있는, 파킨슨병은 운동계 제어에 영향을 주는 신경퇴행성 뇌 장애이다. 뇌에서 도파민-생산 세포의 진행성 사망은 파킨슨병의 주요 증상으로 이어진다. 가장 흔한, 파킨슨병은 50세 넘은 사람에서 진단된다. 파킨슨병은 대부분의 사람에서 (공지된 원인이 없는) 특발성이다. 그러나, 유전적 인자는 또한 질환에서 역할을 한다.

[0432]

파킨슨병의 증상은, 제한 없이, 손, 팔, 다리, 턱, 및 얼굴의 떨림, 사지 및 몸통에서 근육 경직성, 운동 느림

(운동완서), 체위성 불안정, 걷기 어려움, 신경정신 문제, 말하기 또는 행동의 변화, 우울증, 불안, 통증, 정신병, 치매, 환각, 및 수면 문제를 포함한다.

[0433] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체 투여는 파킨슨병을 예방, 상기 위험을 저하, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체 투여는 파킨슨병을 갖는 개체에서 하나 이상의 CD33 활성을 조절할 수 있다.

[0434] 근위축 측삭 경화증 (ALS)

[0435] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 근위축 측삭 경화증 (ALS) 또는, 운동 뉴런 질환 또는, 류게릭 질환은 상호교환적으로 사용되고 급속 진행 약화, 근위축 및 근다발수축, 근육 경직, 말하기 어려움 (말더듬증), 삼키기 어려움 (연하곤란), 및 숨쉬기 어려움 (호흡곤란)을 특징으로 하는 각종 병인을 갖는 쇠약 질환을 지칭한다.

[0436] 프로그라놀린이 ALS (Schymick, JC 등, (2007) *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*;78:754-6)에서 역할을 하고 ALS 유발 단백질 예컨대 TDP-43 (Laird, AS 등, (2010). *PLoS ONE* 5: e13368)에 의해 야기된 손상을 다시 보호하는 것으로 나타났다. 프로-NGF가 척수 손상 이후 히소돌기교세포 및 피질척수 뉴런의 p75 매개된 사망을 유도하는 것이 또한 실증되었다 (Beatty 등, *Neuron* (2002), 36, pp. 375-386; Giehl 등, *Proc. Natl. Acad. Sci USA* (2004), 101, pp 6226-30).

[0437] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체 투여는 ALS를 예방, 상기 위험을 저하, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체 투여는 근위축 측삭 경화증을 갖는 개체에서 하나 이상의 CD33 활성을 조절할 수 있다.

[0438] 헌팅턴병

[0439] 헌팅턴병 (HD)은 헌팅턴 유전자 (HTT)에서 상염색체 우세한 돌연변이에 의해 야기된 선천적 신경퇴행성 질환이다. 헌팅턴 유전자 내에서 사이토카인-아데닌-구아닌 (CAG) 삼중항 반복부의 팽창은 유전자에 의해 인코딩된 헌팅턴 단백질 (Htt)의 돌연변이체 형태의 생산을 초래한다. 상기 돌연변이체 헌팅턴 단백질 (mHtt)는 독성이고 뉴런의 사망에 기여한다. 헌팅턴병의 증상은, 이들이 임의의 연령에서 발생할 수 있어도, 35세와 44세 사이에서 가장 흔하게 발생한다.

[0440] 헌팅턴병의 증상은, 제한 없이, 운동 제어 문제, 요동, 랜덤 운동 (무도병), 비정상 눈 운동, 손상된 밸런스, 발작, 씹기 어려움, 삼키기 어려움, 인지 문제, 변화된 말하기, 기억력 결핍, 생각 어려움, 불면증, 피로, 치매, 인격 변화, 우울증, 불안, 및 강박성 행동을 포함한다.

[0441] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체 투여는 헌팅턴병 (HD)을 예방, 상기 위험을 저하, 및/또는 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체 투여는 헌팅턴병을 갖는 개체에서 하나 이상의 CD33 활성을 조절할 수 있다.

[0442] 타우병증 질환

[0443] 타우병증 질환, 또는 타우병증은 뇌 내에 미세소관-관련된 단백질 타우의 응집에 의해 야기된 신경퇴행성 질환의 부류이다. 알츠하이머병 (AD)는 가장 널리-공지된 타우병증 질환이고, 불용성 신경섬유 엉킴 (NFTs)의 형태로 뉴런 내에 타우 단백질의 축적을 포함한다. 다른 타우병증 질환 및 장애는 하기를 포함한다: 진행성 핵상 마비, 권투선수 치매 (크롬산 외상성 뇌병증), 염색체 17에 연결된 전두측두 치매 및 파킨슨증, 라이티코-보디그 질환 (팜의 파킨슨-치매 복합증), 엉킴-우세한 치매, 신경절교종 및 신경절세포종, 수막혈관종증, 아급성 경화성 뼈뇌염, 납 독성뇌증, 결절성 경화증, 할리포르텐-슈파츠 질환, 지질갈색소증, 피크병, 피질기저 퇴행증, 은친화성 입자 질환 (AGD), 헌팅턴병, 및 전두측두엽 퇴행.

[0444] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체의 투여는 타우병증 질환을 예방, 타우병증 위험을 감소, 및/또는 타우병증 질환을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체 투여는 타우병증 질환을 갖는 개체에서 하나 이상의 CD33 활성을 조절할 수 있다.

[0445] 다발성 경화증

[0446] 다발성 경화증 (MS)은 또한 파종성 경화증 또는 파종성 뇌척수염으로서 지칭될 수 있다. MS는 뇌 및 척수의 축색돌기 주위 지방 수초 덜개가 손상되어, 탈수초화 및 흉터 뿐만 아니라 광범위 스펙트럼의 징후 및 증상으로 이어진다. MS는 서로 효과적으로 소통하기 위해 뇌 및 척수에서 신경 세포의 능력에 영향을 준다. 신경 세포는,

수초로 불리는 절연 서브스턴스 내에 함유되는, 축색돌기로 불리는 장섬유 아래로 활동 전위로 불리는 전기 신호 송신에 의해 소통한다. MS에서, 바디의 자체 면역 시스템은 수초를 공격하고 손상시킨다. 수초가 상실되는 경우, 축색돌기는 더 이상 효과적으로 신호를 수행할 수 없다. MS 발병은 일반적으로 청소년에서 발생하고, 여성에서 더욱 흔하다. [http://en.wikipedia.org/wiki/Multiple\\_sclerosis#cite\\_note-pmid18970977-1](http://en.wikipedia.org/wiki/Multiple_sclerosis#cite_note-pmid18970977-1)

[0447] MS의 증상은, 제한 없이, 하기를 포함한다: 감각의 변화, 예컨대 감수성 또는 따끔거림의 상실; 따끔거림 또는 저림, 예컨대 감각저하 및 지각이상증; 근육 약화; 간헐성경련; 근경직; 이동 어려움; 협응 및 균형잡기 어려움, 예컨대 운동실조증; 말하기 문제, 예컨대 말더듬증, 또는 삼키기 문제, 예컨대 연하곤란; 시각적 문제, 예컨대 안전, 안내섬광을 포함하는 시신경염, 및 복시; 피로; 급성 또는 만성 통증; 및 방광 및 장 어려움; 다양한 정도의 인지 손상; 우울증 또는 불안정 기분의 정서 증상; 보통 주위 온도보다 더 높은 주위 온도에 노출로 인한 잔존 증상의 악화인, 우토프 현상; 및 목을 굽힌 경우 등 아래로 움직이는 전기 감각인, 레미트 징후.

[0448] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체 투여는 다발성 경화증을 예방, 상기 위험을 저하, 및/또는 치료 할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD33 항체 투여는 다발성 경화증을 갖는 개체에서 하나 이상의 CD33 활성을 조절할 수 있다.

[0449] 암

[0450] 본 개시내용의 추가 측면은, 본 개시내용의 단리된 항-CD33 항체의 치료적 유효성을 필요로 하는 개체에 투여함으로써, 암의 예방, 상기 위험 저하, 또는 치료 방법을 제공한다. 본 개시내용의 임의의 단리된 항체는 이를 방법에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 단리된 항체는 본 개시내용의 효능제 항체이다. 다른 구현예에서, 단리된 항체는 본 개시내용의 길항제 항체이다. 다른 구현예에서, 단리된 항체는 본 개시내용의 불활성 항체이다. 다른 구현예에서, 단리된 항체는 본 개시내용의 항체 콘주케이트이다.

[0451] 본 명세서에 개시된 바와 같이, 종양 미세환경은, T 림프구, 대식세포 및 골수성/과립구성 계통의 세포를 포함하는, 불균일 면역 침윤물을 함유한다고 공지된다. 종양에서 T-조절 세포, 종양-매립된 면역억제 골수성 세포, 및/또는 M2-대식세포의 존재 및 활성은 좋지 못한 예측과 관련된다. 그에 반해서, 세포독성 T 세포의 존재 및 활성은 암 요법에 유익하다. 세포독성 T 세포의 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 향상시키고 다양한 면역억제 세포의 수 및 활성을 감소시키는 요법은 상당한 치료 이점을 제공한다고 기대된다. 정액 전임상 연구는, 양쪽 세포 유형 조작이 개별 요법이 저조하게 효과적인 종양 모델에서 효능을 보여준다는 것을 나타내는, 세포독성 T 세포를 활성화하는 면역 체크포인트 차단 항체 및 면역억제 세포 (예를 들면, CSF1/CSF1R 차단 항체)를 표적하는 약물 사이 상승효과를 보여주었다 (Zhu Y; Cancer Res. 2014 Sep 15; 74(18):5057-69). 따라서, 일부 구현예에서, 골수성 세포, T 세포의 서브셋, 및 종양-관련된 면역 세포 상에서 발현되는, CD33 차단은, 치료 항-종양 면역 반응을 초래하는, 유익한 항-종양 면역 반응을 자극시킬 수 있다.

[0452] 일부 구현예에서, 암을 갖는 개체의 예방, 상기 위험 저하, 또는 치료 방법은 추가로 억제 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체를 개체에 투여하는 것을 포함한다. 억제 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 항체의 예는, 제한 없이, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA4 항체, 항-PD-L2 항체, 항-PD-1 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 및 항-HVEM 항체, 항-BTLA 항체, 항-GAL9 항체, 항-TIM3 항체, 항-A2AR 항체, 항-LAG-3 항체, 항-포스파티딜세린 항체, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 본 개시내용의 길항제 항-CD33 항체와 조합으로 투여된다.

[0453] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 의해 예방 또는 치료되는 암은, 제한 없이, 하기를 포함한다: 편평상피 세포 암 (예를 들면, 상피성 편평상피 세포 암), 소-세포 폐 암, 비-소 세포 폐 암을 포함하는 폐 암, 폐의 선 암종 및 폐의 편평상피 암종, 복막의 암, 간세포 암, 위장 암 및 위장 기질 암을 포함하는 위의 또는 위 암, 췌장 암, 교모세포종, 자궁경부 암, 난소 암, 간 암, 방광 암, 요로의 암, 간종양, 유방 암, 결장 암, 직장 암, 결장직장 암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액샘 암종, 신장 또는 신장 암, 전립선 암, 외음부 암, 갑상선 암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 표재 확장성 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 선단 흑자성 흑색종, 결절성 흑색종, 다중 골수종 및 B 세포 림프종; 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 급성 림프구성 백혈병 (ALL); 텔 세포 백혈병; 만성 골수아세포 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD), 뿐만 아니라 모반증과 관련된 비정상 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌 종양과 관련된 것), 메이그스 증후군, 뇌, 뿐만 아니라 두경부 암, 및 관련된 전이. 일부 구현예에서, 암은 결장직장 암이다. 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐 암, 교모세포종, 신경교세포종, 신장 세포 암종, 방광 암, 난소 암, 흑색종, 유방 암종, 위 암, 및 간세포 암종으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 삼중-음성 유방 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 초기 단계 암 또는 말기 단계 암일 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 원발성 종양일 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 암의 임의의 상기 유형으로부터 유래된 제2

부위에서 전이성 종양일 수 있다.

[0454] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-CD33 항체는, 제한 없이, 방광 암 유방 암, 결장 및 직장 암, 자궁내막 암, 신장 암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐 암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장 암, 전립선 암, 난소 암, 섬유육종, 및 갑상선 암을 포함하는, 암의 예방, 상기 위험 저하, 또는 치료에 사용될 수 있다.

[0455] 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 본 개시내용의 항-CD33 항체의 치료적 유효량을 개체에 투여함으로써, 암을 갖는 개체의 예방, 상기 위험 저하, 또는 치료 방법을 제공한다.

[0456] 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 억제 면역 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체를 개체에 투여하는 것, 및/또는 또 다른 표준 또는 조사적인 항-암 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 본 개시내용의 항-CD33 항체와 조합으로 투여된다. 일부 구현예에서, 억제 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 항-PD-L1 항체, 항-CTLA4 항체, 항-PD-L2 항체, 항-PD-1 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 및 항-HVEM 항체, 항-B- 및 T-림프구 감쇠기 (BTLA) 항체, 항-살해 억제 수용체 (KIR) 항체, 항-GAL9 항체, 항-TIM3 항체, 항-A2AR 항체, 항-LAG-3 항체, 항-포스파티딜세린 항체, 항-CD27 항체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 표준 또는 조사적 항-암 요법은 방사선요법, 세포독성 화학요법, 표적화된 요법, 이마티닙 (Gleevec®), 트라스투주맙 (Herceptin®), 입양 세포 이동 (ACT), 키메라 항원 수용체 T 세포 이동 (CAR-T), 백신 요법, 및 사이토카인 요법으로부터 선택된 하나 이상의 요법이다.

[0457] 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 억제 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체를 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 본 개시내용의 항-CD33 항체와 조합으로 투여된다. 일부 구현예에서, 억제 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체는 항-CCL2 항체, 항-CSF-1 항체, 항-IL-2 항체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0458] 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 자극 면역 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 기능성 항체를 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 자극 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 기능성 항체는 본 개시내용의 항-CD33 항체와 조합으로 투여된다. 일부 구현예에서, 자극 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 기능성 항체는 효능제 항-CD40 항체, 효능제 항-OX40 항체, 효능제 항-ICOS 항체, 효능제 항-CD28 항체, 효능제 항-CD137/4-1BB 항체, 효능제 항-CD27 항체, 효능제 항-글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련된 단백질 GITR 항체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0459] 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 적어도 하나의 자극 사이토카인을 개체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 자극 사이토카인은 본 개시내용의 항-CD33 항체와 조합으로 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 자극 사이토카인은 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP, IL-20 패밀리 구성원, LIF, OSM, CNTF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-8, CRP, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-2, IL-18, GM-CSF, G-CSF, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

#### 키트/제조 물품

[0461] 본 개시내용은 또한 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체, 또는 이의 기능성 단편을 함유하는 키트 및/또는 제조 물품을 제공한다. 본 개시내용의 키트 및/또는 제조 물품은 본 개시내용의 정제된 항체를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트 및/또는 제조 물품은 추가로 본 개시내용의 방법에 따라 사용지침을 포함한다.

[0462] 일부 구현예에서, 이를 지침은 본 개시내용의 임의의 방법에 따라 하기로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하기 위해 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체의 투여의 설명을 포함한다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 혼합형 치매, 크로이펠츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 혼팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸증, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 멸림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이체 치매, 다계통 위축증, 사이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골 밀도, 골다공증, 골형성, 골화성 질환, 골의 과정 질환, 및 하기를 포함하는 암: 방광 암, 뇌암, 유방 암, 결장 암, 직장 암, 자궁내막 암, 신장 암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐 암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장 암, 전립선 암, 난소 암, 섬유육종, 급성

림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다중 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수암유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수성-유래된 종양, CD33을 발현시키는 종양, 갑상선 암, 갑염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노소마 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이시마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 카필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌기디티스 감염, 유형 I HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자.

[0463] 일부 구현예에서, 상기 지침은, 예를 들어 개체에서, 조직 샘플에서, 또는 세포에서 CD33 단백질을 검출하는 방법의 설명을 포함한다. 키트 및/또는 제조 물품은 추가로 개체가 질환 및 질환의 병기를 갖는지 확인에 기반하여 치료에 적합한 개체의 선택의 설명을 포함할 수 있다.

[0464] 일부 구현예에서, 키트 및/또는 제조 물품은 추가로 본 개시내용의 또 다른 항체 (예를 들면, 억제 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 적어도 하나의 항체, 억제 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체, 및/또는 자극 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 효능적 항체) 및/또는 적어도 하나의 자극 사이토카인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트 및/또는 제조 물품은 추가로 본 개시 내용의 임의의 방법에 따라 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체와 조합으로 항체 및/또는 자극 사이토카인 사용 지침, 항체 및/또는 자극 사이토카인과 조합으로 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체의 사용 지침, 또는 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체 및 항체 및/또는 자극 사이토카인의 사용 지침을 포함할 수 있다.

[0465] 상기 지침은 일반적으로 의도된 치료를 위하여 복용량, 투여 스케줄, 및 투여의 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 포장 (예를 들면, 다중-용량 포장) 또는 하위-단위 용량일 수 있다. 본 개시내용의 키트 및/또는 제조 물품에서 공급된 지침은 전형적으로 표지 또는 포장 삽입물상에서 서면 지침 (예를 들면, 키트에서 포함된 종이 시트)이지만, 기계-판독가능한 지침 (예를 들면, 자기 또는 광학 저장 디스크상에서 운반되는 지침)은 또한 허용가능하다.

[0466] 표지 또는 포장 삽입물은 조성물이, 예를 들면, 본 개시내용의 질환 치료에 사용되는 것을 표시한다. 지침은 본 명세서에서 기재된 임의의 방법 실시를 위하여 제공될 수 있다.

[0467] 본 개시내용의 키트 및/또는 제조 물품은 적합한 패키징 내이다. 적합한 패키징은, 비제한적으로, 바이알, 병, 단지, 가요성 패키징 (예를 들면, 밀봉된 마일리 또는 플라스틱 백), 및 기타 동종을 포함한다. 특이적 디바이스, 예컨대 흡입기, 비강 투여 디바이스 (예를 들면, 아토마이저) 또는 주입 디바이스 예컨대 미니펌프와 조합으로 사용하기 위한 포장 또한 고려된다. 키트 및/또는 제조 물품은 멸균된 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어 용기는 피하 주사 바늘에 의해 뚫을 수 있는 스토퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 용기는 또한 멸균된 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들면, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 뚫을 수 있는 스토퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 조성물에서 적어도 하나의 활성 제제는 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체이다. 용기는 추가로 제2 약제학적으로 활성 제제를 포함할 수 있다.

[0468] 키트 및/또는 제조 물품은 선택적으로 추가의 성분 예컨대 버퍼 및 해석 정보를 제공할 수 있다. 정상적으로, 상기 키트는 용기 및 용기 상에 또는 이와 관련된 표지 또는 포장 삽입물(들)을 포함한다.

## 진단 용도

[0470] 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체)는 또한 진단 유용성을 갖는다. 본 개시내용은 따라서, 진단 목적, 예컨대 개체로부터 유래된 조직 샘플에서 또는 개체에서 CD33 단백질의 검출을 위하여, 본 개시내용의 항체, 또는 이들의 기능성 단편의 이용 방법을 제공한다.

[0471] 일부 구현예에서, 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 질환, 장애, 또는 손상의 발생에 대한 위험에 처한, 또는 상기를 앓고 있는 인간 환자이다. 일부 구현예에서, 진단 방법은 생물학적 샘플, 예컨대 생검 시료, 조직, 또는 세포에서 CD33 단백질 검출을 포함한다. 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체는 생물학적 샘플과 접촉되고 항원-결합된 항체는 검출된다. 예를 들어, 생검 시료는 질환-관련된 세포를 검출 및/또는 정량화하기 위해 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체로 염색될 수 있다. 검출 방법은 항원-결합된 항체의 정량화를 포함할 수 있다. 생물학적 샘플내 항체 검출은, 면역형광 현미경검사, 면역세포화학, 면역조직화학, ELISA, FACS 분석, 면역침강, 또는 마이크로-양전자 방출 단층촬영을 포함하는, 종래 기술에 공지된 임의의 방법으로 발생시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는, 예를 들어  $^{18}\text{F}$ 로 방사선험지되고 후속적으로 마이크로-양전자 방출 단층촬영 분석을 이용하여 검출된다. 항체-결합은 또한 비-침습성 기술 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET), X-선 전산화단층촬영법, 단일-광자 방출 전산화단층촬영법 (SPECT), 전산화단층촬영법 (CT), 및 전산화

축 단층촬영 (CAT)에 의해 환자에서 정량화될 수 있다.

[0472] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체)는, 예를 들어, 전임상 질환 모델 (예를 들면, 비-인간 질환 모델)로부터 채집된 뇌 시료에서 미세아교세포를 검출 및/또는 정량화하는데 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-CD33 항체)는, 대조군에 비교된 경우, 신경계 질환 또는 손상 예전대 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 발작, 망막 이상증, 죽상경화성 혈관 질환, 나수-하코라 질환, 또는 다발성 경화증에 대하여 모델에서 치료 이후 치료 반응 평가에 유용할 수 있다.

[0473] 본 개시내용은 하기 실시예를 참고로 더욱 완전히 이해될 것이다. 이들은, 그러나, 본 개시내용의 범위 제한으로서 해석되지 않아야 한다. 본 개시내용 내내 모든 인용은 이로써 명확히 참고로 편입된다.

[0474] 실시예

실시예 1: 젖과 항-CD33 항체의 인간화, 및 상기 인간화된 변이체의 친화도 측정

[0475] 하기 실시예의 목적은 친계 마우스 CD33 항체의 인간화된 변이체를 생성하는 것, 그리고 CD33에 대한 인간화된 항체의 친화도를 결정하는 것이었다. 친계 마우스 항-CD33 항체는 EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVKLSHGKSLEWIGFIYPSNGITGYNQFKKNKATLTVDNSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARSTVDYFDYWGQGTTLTVSS (서열번호: 103)의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 DIVLTQSPASLAVSLGQRATMSCRASQSVSTSTYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVVEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLELK (서열번호: 104)의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 함유하였다. 서열번호: 103의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 함유하는 상기 마우스 CD33 항체는 젖과 항-CD33 항체 2F5.1이고, 이는 WO 2016/201388에서 개시된다.

[0476] 친계 마우스 CD33 항체 (젖과 항-CD33 항체 2F5.1)은 마우스 항체에 대한 서열에서 가장 가까운 인간 생식계열 프레임워크 상에 친계 마우스 항체의 CDRs를 그라프팅함으로써 인간화되었다. 하나 이상의 프레임워크 복귀-돌연변이를 가진 항체는 또한 생성되었다. 전체로, 88 인간화된 항체는 생산되었다. 친계 마우스 항-CD33 항체의 중쇄 가변 영역 (서열번호: 103) 및 경쇄 가변 영역 (서열번호: 104)를 함유하였던, 키메라 항체는 또한 만들어졌고, 비교기 (키메라 Ab)로서 사용되었다. 키메라 Ab #2인 키메라 Ab의 변이체가 또한 만들어졌고, 여기에서 돌연변이는 VH-FR3에 도입되어 예측된 N-연결된 글리코실화 부위를 제거하였다. 키메라 Ab #2는 중쇄 가변 영역 EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVKLSHGKSLEWIGFIYPSNGITGYNQFKKNKATLTVDTSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARSTVDYFDYWGQGTTLTVSS (서열번호: 167), 및 서열번호: 104의 경쇄 가변 영역을 함유하였다.

[0477] 인간 CD33에 대한 인간화된 항체의 친화도 ( $K_D$ )는 표준 기법에 따른 ForteBio 검정에 있어서 BioLayer Interferometry에 의해 각 항체에 대하여 측정되었다 (Estep 등 (2013) MAbs 5(2): 270-8). 간단히, Fab들은 파파인 소화에 의해 각 항체에 대하여 생성되었고, CD33에 대한 항체의 모노머성 친화도는 하기와 같이 측정되었다: 인간 CD33은 센서 텁상에 고정되었고, 180초 동안 100 nM에서 각 Fab를 함유하는 검정 버퍼에서 인큐베이션되어 결합 속도를 측정하였고, 그 이후 텁은 180 초 동안 검정 버퍼로 이동되어 해리 속도를 측정하였다. 측정은 실온에서 실시되었다.

[0478] 대다수의 88 인간화된 항체는 친계 마우스 항체의 3-배 이내이었던 친화도를 나타냈다 (표 1에서 및 나타나지 않았던 데이터). 이를 인간화된 항체 (AB-H2, AB-H9, AB-H14, AB-H15, AB-H63, AB-H64, AB-H65, 및 AB-H66)의 8개에 대한 데이터는 하기 표 1에서 나타난다.

**표 1: 인간화된 항체의 CD33에 대한 1 가 친화도**

| 항체     | 1 가 친화도, $K_D$ (M) |
|--------|--------------------|
| 키메라 Ab | 5.22E-09           |
| AB-H2  | 3.24E-09           |
| AB-H9  | 3.50E-09           |
| AB-H14 | 3.42E-09           |
| AB-H15 | 5.45E-09           |
| AB-H63 | 4.07E-09           |
| AB-H64 | 4.08E-09           |
| AB-H65 | 8.57E-09           |
| AB-H66 | 5.54E-09           |

[0481]

88개 인간화된 항체 중 10개 (AB-H1, AB-H3, AB-H6, AB-H11, AB-H22, AB-H24, AB-H26, AB-H63, AB-H64, 및 AB-H71)에 대한 친화도 매개변수는 더욱 민감한 기법, 표면 플라즈몬 공명 (BIAcore)에 의해 별도의 실험에서 측정되었고, 키메라 Ab 및 키메라 Ab #2와 비교되었다. BIAcore 측정은 하기와 같이 수행되었다: 인간 CD33은 C1 침의 표면 상에 고정되었고, Fabs는 300초 동안 주입되어 결합을 모니터링하였고, 이어서 흐르는 버퍼내 900 초 유동되어 해리를 모니터링하였다. Fabs는 5 농도에서 측정되었다: 27 nM 및 3-배 일련 히석액의 고 농도. 결과는 하기 표 2에서 나타난다. 10개 인간화된 항체는 1.13 nM 내지 6.02 nM 범위의 친화도를 가졌고 키메라 Ab의 4-배 이내이었다.

표 2: 인간화된 항체의 CD33에 대한 1가 친화도

| 항체        | Fab $K_D$ (M)<br>1가 | $k_{on}$<br>(1/Ms) | $k_{off}$<br>(1/s) | 키메라<br>Ab에 대한<br>배수 변화 |
|-----------|---------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| 키메라 Ab    | 1.63E-09            | 9.95E+05           | 1.62E-03           | -                      |
| 키메라 Ab #2 | 2.89E-09            | 9.91E+05           | 2.86E-03           | 0.56                   |
| AB-H1     | 1.58E-09            | 1.18E+06           | 1.86E-03           | 1.03                   |
| AB-H3     | 1.13E-09            | 1.23E+06           | 1.40E-03           | 1.43                   |
| AB-H6     | 1.37E-09            | 1.10E+06           | 1.51E-03           | 1.18                   |
| AB-H11    | 1.33E-09            | 1.22E+06           | 1.62E-03           | 1.22                   |
| AB-H22    | 2.63E-09            | 6.90E+05           | 1.82E-03           | 0.62                   |
| AB-H24    | 6.02E-09            | 3.79E+05           | 2.28E-03           | 0.27                   |
| AB-H26    | 5.86E-09            | 4.00E+05           | 2.34E-03           | 0.28                   |
| AB-H63    | 3.53E-09            | 7.44E+05           | 2.63E-03           | 0.46                   |
| AB-H64    | 2.15E-09            | 1.03E+06           | 2.21E-03           | 0.76                   |
| AB-H71    | 1.88E-09            | 1.87E+06           | 3.51E-03           | 0.87                   |

[0482]

실시예 2: 인간화된 항체를 사용하는 CD33 세포 표면 하향조절

[0483]

하기 실시예의 목적은 (실시예 1에 기재된 바와 같이) 인간화된 항-CD33 항체가 1차 인간 수지상 세포 상에서 CD33의 세포 표면 수준을 감소시킬 수 있었는지 여부를 시험하는 것이었다.

[0484]

단핵구는 RosetteSep™ 단핵구 단리 항체 칙테일 (StemCell Technologies)를 이용하여 건강한 인간 도너로부터 혈액에서 단리되었다. 단리된 단핵구는 100 ng/mL GM-CSF 및 100 ng/mL IL-4를 가진 수지상 세포 (Peprotech) 속에 분화되었다. 수지상 세포는 200,000 세포 / mL로 24-웰 플레이트에서, 또는 10% Hyclone FBS, 2 mM 글루타민, pen/strep, 및 비-필수 아미노산으로 보충된 RPMI의 2 mLs내 500,000 세포의 6-웰 접시에서 플레이팅되었다. 항-CD33 항체, 또는 아이소타입 대조군 항체는 웰에 첨가되었고 5% CO<sub>2</sub>로 37°C에서 24 시간 동안 인큐베이션되었다. 세포 표면 수용체 발현은 표준 기법에 따른 FACS 분석에 의해 검출되었다. 간단히, 세포는 어둠 속 빙상에서 30 분 동안 항-CD33-FITC 클론 HIM3-4로 인큐ベ이션되었다. 세포는 FACS 버퍼 (PBS + 2% FBS, 2 mM EDTA)에서 2회 세정되었고, 유동 세포분석법은 BD FACS Canto상에서 수행되었다. 데이터는 FlowJo 소프트웨어 (Ashland, OR)을 이용하여 분석되었고, CD33 표면 발현은 항체의 부재 하에서 발현에 비해 수용체 발현의 퍼센트로서 계산되었다.

[0485]

모든 88개 인간화된 항체는 세포-표면 CD33의 수준을 감소시킬 수 있었지만; 이들은 다양한 효력을 나타냈고, 많은 항체는 세포-표면 CD33 감소에서 친계 항체보다 훨씬 덜 효과적이었다. 이것은, 항체의 친화도가 친계 항체의 3 내지 4-배 이내이었음에 따라, 놀라웠다. 시험된 모든 항체 중에서, AB-H64는 가장 잠재성이었다. 인간화된 항체의 10개 (AB-H1, AB-H3, AB-H6, AB-H11, AB-H22, AB-H24, AB-H26, AB-H63, AB-H64, 및 AB-H71)의 비교는 도 1에서 도시된다.

[0486]

이들 항체의 각각에 의한 반-최대 농도 (EC<sub>50</sub>) 및 최대 하향조절은 하기 표 3에서 요약된다. 유사한 결합 친화도를 갖는 모든 항체에도 불구하고, 이들은 세포-표면 CD33의 수준을 감소시키는 이들의 능력에서의 범위를 표시하였고, AB-H64는 가장 잠재성 항체이었다. 따라서, 친화도 이외의 특성은 이의 세포-표면 수용체를 내재화하기 위한 항체의 능력에 기여한다.

표 3: 인간화된 항체로 CD33 세포 표면 하향조절

| 항체       | 수용체 하향조절, (EC <sub>50</sub> )<br>(pM): | 최대의 하향조절 (%)<br>CD33 잔류) |
|----------|----------------------------------------|--------------------------|
| 키메라 Ab   | 86.9                                   | 24.1                     |
| 키메라 Ab 2 | 118.7                                  | 23.2                     |
| AB-H1    | 127.3                                  | 25.0                     |
| AB-H3    | 93.3                                   | 21.2                     |
| AB-H6    | 168.9                                  | 20.6                     |
| AB-H11   | 77.2                                   | 23.3                     |
| AB-H22   | 90.1                                   | 22.6                     |
| AB-H24   | 72.5                                   | 22.2                     |
| AB-H26   | 51.9                                   | 21.9                     |
| AB-H63   | 32.0                                   | 20.3                     |
| AB-H64   | 29.0                                   | 22.4                     |
| AB-H71   | 41.2                                   | 25.8                     |

[0488]

인간화된 항체가 세포-표면 CD33의 수준 감소를 위한 친계 마우스 항체와 비교하여 다양한 잠재성을 나타냈던 반면, 인간화된 항체 중 8개는 비교기 항체보다 예상 밖으로 증가된 잠재성을 나타냈다. 이들 8개 항체에 대한 데이터는 하기 표 4에서 나타난다. 이들 항체 중, AB-H63 및 AB-H64는 세포 표면 CD33 하향조절에서 가장 잠재성이었다.

표 4: 인간화된 항체로 CD33 세포 표면 하향조절

| 항체     | 수용체 하향조절, (EC <sub>50</sub> )<br>(pM): |
|--------|----------------------------------------|
| 키메라 Ab | 74.3                                   |
| AB-H2  | 51.7                                   |
| AB-H9  | 23.4                                   |
| AB-H14 | 42.0                                   |
| AB-H15 | 58.6                                   |
| AB-H63 | 4.1                                    |
| AB-H64 | 13.7                                   |
| AB-H65 | 48.1                                   |
| AB-H66 | 39.3                                   |

[0490]

키메라 Ab #2는 또한 세포-표면 CD33을 감소시키기 위한 이의 능력에 대하여 평가되었다. 데이터는 상기 표 3에서 요약된다. 친계 항체, 키메라 Ab와 비교하여, 키메라 Ab #2는 CD33 하향조절에서 예상 밖으로 덜 잠재성이었다. 이들 항체들 사이 유일한 차이는 키메라 Ab내 VH-FR3에서 N-연결된 글리코실화 부위의 존재이다. AB-H64에서, N-연결된 글리코실화 부위는 또한 VH-FR3에서 보유되고, 이는 이 항체내 Fab 글리코실화가 CD33 내재화에서 이의 잠재성에 기여할 수 있다는 것을 시사한다.

[0491]

실시예 3: 인간화된 항체의 친화도 성숙, 및 그와 같은 친화도 성숙된 항체의 특성규명

[0493]

이 실시예의 목적은 친화도 성숙된 항-CD33 항체를 생성 및 특성규명하는 것이었다.

[0494]

친화도 성숙은, 효모 디스플레이에 의해, 인간화된 항체, AB-H14, AB-H63, 및 AB-H64의 3개 상에서 수행되었다. 간단히, 3개 인간화된 항체의 중쇄 또는 경쇄를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에서 잔기는 돌연변이유발되었고 효모에서 발현되었다. 가용성 재조합 인간 CD33 단백질에 개선된 결합을 보여주었던 돌연변이를 발현시키는 효모 세포는 FACS 분류의 몇몇 라운드를 통해 선택되었다.

[0495]

전체로, 11개 친화도 성숙된 클론은 AB-H14 계통으로부터 선택되었고, 15개 친화도 성숙된 클론은 AB-H63 계통으로부터 선택되었고, 8개 클론은 AB-H64 계통으로부터 선택되었다. 항체의 중쇄 가변 영역 HVR 서열은 하기 표 9A 내지 9C에서 묘사된다. 항체의 경쇄 가변 영역 HVR 서열은 하기 표 10A 내지 10C에서 묘사된다. 항체의 중쇄 프레임워크 영역은 하기 표 11A 내지 11D에서 묘사된다. 항체의 경쇄 프레임워크 영역은 하기 표 12A 내지 12D에서 묘사된다. 항체의 중쇄 가변 영역 서열은 하기 표 13에서 묘사된다. 항체의 경쇄 가변 영역 서열은 하기 표 14에서 묘사된다.

[0496]

인간 CD33에 대한 AB-H64 및 이의 변이체의 친화도 (표 5)는 상기 실시예 1에 기재된 방법에 따른 Fortebio 검정에 의해 측정되었다.

**표 5A: 인간 CD33에 대한, 인간화된 항체 AB-H64, 및 이의 변이체의 ForteBio 검정 친화도 측정**

| 항체      | 1가 친화도, $K_D$ (M): | 친체 Ab (AB-H64)에 대한<br>풀드 친화도 개선: |
|---------|--------------------|----------------------------------|
| AB-H64  | 2.86E-09           | -                                |
| AB-64.1 | 8.85E-10           | 3.23                             |
| AB-64.2 | 7.86E-10           | 3.64                             |
| AB-64.3 | 4.38E-10           | 6.53                             |
| AB-64.4 | 3.60E-10           | 7.95                             |
| AB-64.5 | 3.69E-10           | 7.76                             |
| AB-64.6 | 3.36E-10           | 8.52                             |
| AB-64.7 | 2.40E-10           | 11.94                            |
| AB-64.8 | 2.77E-10           | 10.32                            |

[0497]

[0498] 인간화된 항체 AB-H64 (AB-64.1 내지 AB-64.8)로부터 유래된 친화도 성숙된 항체는, 표 5A에서 나타난 바와 같이 ForteBio에 의해 측정된 경우, 친화도에서 3- 내지 12-배 개선을 나타냈다.

[0499] 별도의 실험에서, 더욱 민감한 BIACore 기법에 의해 결정된 경우, 인간화된 항체 AB-H64로부터 유래된 친화도 성숙된 항체의 친화도 매개변수는 측정되었고, 상기 실시예 1에 기재된 방법에 따라, 키메라 Ab의 것에 직접적으로 비교되었다. 키메라 Ab에 비교되어, 친화도 성숙된 항체는 친화도에서 15- 내지 443-배 개선을 나타냈고, AB-H64에 비교되어, 친화도에서 20- 내지 586-배 개선을 나타냈고, 표 5B에서 나타났다.

**표 5B: 인간 CD33에 대한, 인간화된 항체 AB-H64, 및 이의 변이체의 BIACore 친화도 측정**

| 항체        | Fab $K_D$ (M)<br>1가 | $k_{on}$<br>(1/Ms) | $k_{off}$<br>(1/s) | 키메라<br>Ab에 대한<br>풀드 변화 | AB-H64에<br>대한 풀드<br>변화 |
|-----------|---------------------|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| 키메라 Ab    | 1.63E-09            | 9.95E+05           | 1.62E-03           | -                      | -                      |
| AB-H64    | 2.15E-09            | 1.03E+06           | 2.21E-03           | 0.76                   | -                      |
| AB-64.1   | 1.05E-10            | 4.61E+06           | 4.85E-04           | 15.45                  | 20.43                  |
| AB-64.2   | 4.58E-11            | 3.00E+06           | 1.37E-04           | 35.50                  | 46.93                  |
| AB-64.3   | 5.37E-12            | 4.98E+06           | 2.67E-05           | 302.96                 | 400.57                 |
| AB-64.4   | 3.67E-12            | 5.40E+06           | 1.98E-05           | 443.10                 | 585.87                 |
| AB-64.5   | 1.01E-11            | 6.30E+06           | 6.33E-05           | 161.70                 | 213.79                 |
| AB-64.6   | 6.30E-12            | 6.26E+06           | 3.95E-05           | 258.09                 | 341.24                 |
| AB-64.7   | 9.97E-12            | 8.78E+06           | 8.75E-05           | 163.17                 | 215.74                 |
| AB-64.8   | 6.71E-12            | 7.15E+06           | 4.80E-05           | 242.46                 | 320.58                 |
| AB-64.1.2 | 1.85E-10            | 2.74E+06           | 5.07E-04           | 8.80                   | 11.63                  |
| AB-64.1.8 | 1.75E-10            | 3.62E+06           | 6.34E-04           | 9.29                   | 12.28                  |

[0500]

[0501] 친화도 성숙된 항체는 CD33의 세포-표면 수준을 감소시키기 위한 이들의 능력에 대하여 특성규명되었다. 1차 인간 수지상 세포 상에서 CD33 감소를 위한 AB-H64 및 이의 변이체의 반-최대 효과적인 농도 ( $EC_{50}$ ) (표 6A)는 상기 실시예 2에 기재된 방법에 따라 측정되었다.

**표 6A: AB-H64 및 이의 친화도 성숙된 변이체로 CD33 세포 표면 하향조절**

| 항체      | 수용체 하향조절, ( $EC_{50}$ ) (pM): |
|---------|-------------------------------|
| AB-H64  | 36.6                          |
| AB-64.1 | 18.5                          |
| AB-64.2 | 31.1                          |
| AB-64.3 | 25.7                          |
| AB-64.4 | 23.6                          |
| AB-64.5 | 26.3                          |
| AB-64.6 | 34.0                          |
| AB-64.7 | 30.6                          |
| AB-64.8 | 27.2                          |

[0502]

[0503] 대다수의 친화도 성숙된 항체는 친체 항체보다 잠재성에서 실질적인 개선을 나타냈다. 예상 밖으로, 가장 높은 친화도 항체가 아니었던, AB-64.1은 CD33 수준 감소에서 가장 효과적이었다.

[0504] 별도의 실험에서, 친화도에서 보통의 20- 내지 50-배 개선을 나타냈던 2개 변이체, AB-64.1 및 AB-64.2, 그리고 더 큰 친화도 개선, 215- 내지 340-배를 가졌던 2개 변이체, AB-64.6 및 AB-64.7은, 상기 실시예 2에 기재된 방법에 따라, CD33의 세포 표면 수준을 감소시키기 위한 이들의 능력에 대하여 친계 인간화된 항체, AB-H64에, 및 키메라 Ab에 직접적으로 비교되었다. 데이터는 **도 2**에서 나타나고 반-최대 효과적인 농도 ( $EC_{50}$ ) 및 최대 CD33 감소는 **표 6B**에서 요약된다.

**표 6B: 인간화된 항체로 CD33 세포 표면 하향조절**

| 항체        | 수용체 하향조절, ( $EC_{50}$ )<br>(pM): | 최대의 하향조절 (%)<br>CD33 잔류) |
|-----------|----------------------------------|--------------------------|
| 키메라 Ab    | 86.9                             | 24.1                     |
| 키메라 Ab 2  | 118.7                            | 23.2                     |
| AB-H64    | 29.0                             | 22.4                     |
| AB-64.1   | 15.4                             | 27.3                     |
| AB-64.2   | 16.6                             | 26.8                     |
| AB-64.6   | 11.3                             | 30.6                     |
| AB-64.7   | 17.0                             | 31.2                     |
| AB-64.1.2 | 18.9                             | 24.8                     |
| AB-64.1.8 | 28.2                             | 30.1                     |

[0505]

[0506] 예상 밖으로, H64 계통 항체에 대하여, 가장 높은 친화도를 가진 CD33 항체는 세포-표면 CD33의 수준을 최대로 감소에서 가장 효과적이지 않았다. 친화도 성숙된 항체 중, 중간의 친화도 개선을 가졌던, AB-64.1 및 AB-64.2는 최상의 최대 CD33 감소를 나타냈다. 친화도 성숙된 항체의 모두는 키메라 Ab 또는 인간화된 항체, AB-H64에 비교하여 세포 표면 CD33 감소에 있어서 증가된 잠재성을 나타냈다. 모든 친화도 성숙된 항체 중, AB-64.1 (뿐만 아니라 이의 변이체 AB-64.1.2)는 키메라 Ab 및 인간화된 항체, AB-H64보다 잠재성에 있어서 최상의 향상을 지속적으로 나타냈다.

[0507]

실시예 4: 추가의 아미노산 변형을 가진 항체에 대한 친화도 및  $EC_{50}$  값 평가.

[0508]

이 실시예의 목적은 잠재적 제조 책임 서열을 제거하도록 고안된 추가의 아미노산 변형이 CD33에 대한 항체의 친화도, 또는 CD33의 세포-표면 수준을 감소시키기 위한 이들의 능력의 어느 한쪽에 영향을 미치는지를 결정하는 것이었다.

[0509]

추가의 아미노산 변형은 AB-64.1에서 생성되었고, 수득한 항체 (AB-64.1.1 내지 AB-64.1.15)의 친화도는 ForteBio 검정에 의해 평가되었다 (참조 실시예 1의 방법) (**표 7 하기**). 항체 중 2개, 64.1.2 및 64.1.8의 친화도 매개변수는 BIAcore에 의해 별도의 실험에서 측정되었고, 여기에서 이들은 친계 항체, AB-64.1, 친계 인간화된 항체, AB-H64, 및 키메라 Ab에 직접적으로 비교되었다. 데이터는 **상기 표 5B**에서 나타난다.

**표 7: AB-64.1의 변형된 변이체에 대한 친화도 측정**

| 항체         | 1 가 친화도, $K_D$ (M): |
|------------|---------------------|
| AB-64.1    | 4.99E-10            |
| AB-64.1.1  | 4.29E-10            |
| AB-64.1.2  | 9.02E-10            |
| AB-64.1.3  | 6.47E-10            |
| AB-64.1.4  | 6.39E-10            |
| AB-64.1.5  | 6.97E-10            |
| AB-64.1.6  | 8.36E-10            |
| AB-64.1.7  | 3.91E-10            |
| AB-64.1.8  | 8.02E-10            |
| AB-64.1.9  | 1.06E-09            |
| AB-64.1.10 | 1.45E-09            |
| AB-64.1.11 | 1.15E-09            |
| AB-64.1.12 | 9.22E-10            |
| AB-64.1.13 | 1.45E-09            |
| AB-64.1.14 | 7.43E-10            |
| AB-64.1.15 | 4.12E-10            |

[0510]

[0511] FIYPSNGITG (서열번호: 115)로부터 FIYPSNRITG (서열번호: 119), FIYPSNQITG (서열번호: 118), 또는 FIYPSNVITG (서열번호: 120)으로의 HVR-H2 서열의 변형은, 이들 변화를 함유하였던 항체의 측정된  $K_D$  값이 친계

항체 AB-64.1의 3-배 이내이었기 때문에, 친화도에 실질적인 영향을 갖지 않았다.

[0512] YAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 12)로부터 YAQKFQGRATLTVDNSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 18), YAQKFQGRATLTVDQSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 17), YAQKFQGRATLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 16), 또는 YAQKFQGRATLTVDNPSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 19)로의 VH FR3 서열의 변형은 또한, 이들 변형을 함유하였던 항체의 측정된  $K_D$  값이 또한 친계 항체 AB-64.1의 3-배 이내이었기 때문에, 친화도에 실질적인 영향을 갖지 않았다.

[0513] 추가의 아미노산 변형을 가진 항체는 또한 CD33의 세포-표면 수준을 감소시키기 위한 이들의 능력에 대하여 시험되었다. 표 8은 24 시간 동안 0.16  $\mu$ g/mL로 AB-64.1 및 이의 변이체로의 처리 후 1차 인간 수지상 세포의 표면상에 잔류하는 CD33의 백분율을 나타낸다.

표 8: AB-64.1 및 이의 변이체로 CD33 세포 표면 하향조절

| 항체         | 수용체 하향조절, (0.16 $\mu$ g/mL<br>항체에서 잔류하는 %) |
|------------|--------------------------------------------|
| AB-64.1    | 37.2                                       |
| AB-64.1.1  | 37.0                                       |
| AB-64.1.2  | 32.4                                       |
| AB-64.1.3  | 38.5                                       |
| AB-64.1.4  | 38.0                                       |
| AB-64.1.5  | 37.3                                       |
| AB-64.1.6  | 37.0                                       |
| AB-64.1.7  | 35.9                                       |
| AB-64.1.8  | 32.7                                       |
| AB-64.1.9  | 37.4                                       |
| AB-64.1.10 | 39.8                                       |
| AB-64.1.11 | 38.6                                       |
| AB-64.1.12 | 38.5                                       |
| AB-64.1.13 | 35.9                                       |
| AB-64.1.14 | 38.4                                       |
| AB-64.1.15 | 38.9                                       |

[0514]

[0515] FIYPSNGITG (서열번호: 115)로부터 FIYPSNRITG (서열번호: 119), FIYPSNQITG (서열번호: 118), 또는 FIYPSNVITG (서열번호: 120)으로의 HVR-H2 서열의 변형은, 이들 변형을 함유하는 항체로 인큐베이션 후 세포 표면상에 잔류하는 CD33의 퍼센트가 친계 항체 AB-64.1의 5% 이내이었기 때문에, 세포-표면 CD33을 감소시키기 위한 항체의 능력에 실질적인 영향을 갖지 않았다.

[0516] YAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 12)로부터 YAQKFQGRATLTVDNSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 18), YAQKFQGRATLTVDQSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 17), YAQKFQGRATLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 16), 또는 YAQKFQGRATLTVDNPSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 19)로의 VH FR3 서열의 변형은 또한, 이들 변형을 함유하는 항체로 인큐베이션 후 세포 표면상에 잔류하는 CD33의 퍼센트가 친계 항체 AB-64.1의 5% 이내이었기 때문에, 세포-표면 CD33을 감소시키기 위한 항체의 능력에 실질적인 영향을 갖지 않았다.

[0517] 별도의 실험에서, CD33을 감소시키기 위해, 변이체 중 2개, AB-64.1.2 및 AB-64.1.8의 능력은 평가되었고 친계 항체, AB-64.1, 인간화된 친계 항체 AB-H64, 및 키메라 Ab에 비교되었다. 상기 표 6B는 항체에 24 시간 노출 후 1차 인간 수지상 세포의 표면 상에서 반-최대 효과적인 농도 ( $EC_{50}$ ) 및 최대의 CD33 감소를 나타낸다.

[0518] FIYPSNGITG (서열번호: 115)로부터 FIYPSNRITG (서열번호: 119) 또는 FIYPSNQITG (서열번호: 118)로의 HVR-H2 서열의 변형은, 이들 변형을 함유하는 항체의  $EC_{50}$ 이 친계 항체 AB-64.1의 2-배 이내이었고 이들 변형을 함유하는 항체로 인큐베이션 후 세포 표면 상에서 CD33의 최대의 감소가 친계 항체 AB-64.1의 5% 이내이었기 때문에, 세포-표면 CD33을 감소시키기 위한 항체의 능력에 실질적인 영향을 갖지 않았다.

[0519] YAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 12)로부터 YAQKFQGRATLTVDNSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호: 18)로의 VH FR3 서열의 변형은 또한, 이들 변형을 함유하는 항체의  $EC_{50}$ 이 친계 항체 AB-64.1의 2-배 이내이었고 이들 변형을 함유하는 항체로 인큐베이션 후 세포 표면 상에서 CD33의 최대의 감소가 친계 항체 AB-64.1의 5% 이내이었기 때문에, 세포-표면 CD33을 감소시키기 위한 항체의 능력에 실질적인 영향을 갖지 않았다.

다.

[0520]

AB-64.1.2는 AB-64.1.8에 비교하여 세포 표면 CD33에서 증가된 잠재성 및 증가된 최대의 감소 둘 모두를 나타냈다. AB-64.1.2에서, VH-FR3내 잠재적 N-연결된 글리코실화 부위는 보유하였고, 반면에 AB-64.1.8에서, 제거되었고, 이는 Fab 글리코실화가 세포 표면 CD33을 감소시키기 위한 이 항체의 능력에 기여할 수 있다는 것을 시사한다. 이의 친계 계통 항체와 비교에서, AB-64.1.2는 이의 친계 항체 AB-64.1에 비교하여 세포 표면 CD33 감소에서 유사한 잠재성을 가졌고, 친계 인간화된 항체, AB-H64에 비교하여, 잠재성에서 1.5-배 증가를 나타냈고, 키메라 Ab에 비교하여 잠재성에서 4.6-배 증가를 나타냈다.

표 9A: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 중쇄 HVR H1 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                         | HVR H1                                                                                                                                                | 서열번호: |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-H63; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.13; AB-63.14; AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.3; AB-64.4; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | GYTFTDYNLH                                                                                                                                            | 105   |
| AB-14.1                                                                                                                                                                                                                                                                       | GATFTDYNFH                                                                                                                                            | 106   |
| AB-14.2                                                                                                                                                                                                                                                                       | GATFTDYNFH                                                                                                                                            | 107   |
| AB-14.3; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-14.10; AB-14.11; AB-63.4; AB-63.15; AB-63.16; AB-63.17; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.7; 및 AB-64.8                                                                                                                | GYTFTDYNFH                                                                                                                                            | 108   |
| AB-63.5                                                                                                                                                                                                                                                                       | GYTFTDYNHH                                                                                                                                            | 109   |
| AB-63.8                                                                                                                                                                                                                                                                       | GVTFDTDYNFH                                                                                                                                           | 110   |
| AB-63.9                                                                                                                                                                                                                                                                       | GYAFTDYNLH                                                                                                                                            | 111   |
| AB-63.10                                                                                                                                                                                                                                                                      | GYTETDYNLH                                                                                                                                            | 112   |
| AB-63.11 및 AB-63.12                                                                                                                                                                                                                                                           | GYTFTDYNFH                                                                                                                                            | 113   |
| AB-63.18                                                                                                                                                                                                                                                                      | GYTHTDYNLH                                                                                                                                            | 114   |
| 식 I                                                                                                                                                                                                                                                                           | $GX_1X_2X_3TDYNX_4H$<br>$X_1$ 이 $Y$ , $A$ , 또는 $V$ 이고<br>$X_2$ 가 $T$ 또는 $A$ 이고<br>$X_3$ 이 $F$ , $E$ , 또는 $H$ 이고<br>$X_4$ 가 $L$ , $F$ , $Y$ , 또는 $N$ 임 | 152   |

[0521]

표 9B: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 중쇄 HVR H2 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | HVR H2                                                                                                                                               | 서열번호: |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-14.2; AB-14.3; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-14.10; AB-14.11; AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.8; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.12; AB-63.14; AB-63.15; AB-63.16; AB-63.17; AB-63.18; AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.3; AB-64.4; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.7; AB-64.8; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; 및 AB-64.1.7 | FIYPSNGITG                                                                                                                                           | 115   |
| AB-63.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | FIYPANGITG                                                                                                                                           | 116   |
| AB-63.13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | FIYPSNGIRG                                                                                                                                           | 117   |
| AB-64.1.1; AB-64.1.8; 및 AB-64.1.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | FIYPSNQITG                                                                                                                                           | 118   |
| AB-64.1.2; AB-64.1.10; AB-64.1.11; 및 AB-64.1.12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | FIYPSNRITG                                                                                                                                           | 119   |
| AB-64.1.3; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | FIYPSNVITG                                                                                                                                           | 120   |
| 식 II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | FIYPX <sub>1</sub> NX <sub>2</sub> TX <sub>3</sub> G<br>X <sub>1</sub> 이 S 또는 A이고<br>X <sub>2</sub> 가 G, Q, R, 또는<br>V이고<br>X <sub>3</sub> 이 T 또는 R임 | 153   |

[0522]

표 9C: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 중쇄 HVR H3 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | HVR H3                                                                                                     | 서열번호: |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.4; AB-H63; AB-63.4; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.8; AB-H64; 및 AB-64.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | STVDYFDY                                                                                                   | 121   |
| AB-14.1; AB-14.3; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-14.10; AB-63.5; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.11; AB-63.13; AB-63.14; AB-63.16; AB-63.17; AB-63.18; AB-64.1; AB-64.4; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.7; AB-64.8; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | SDVDYFDY                                                                                                   | 122   |
| AB-14.2 및 AB-64.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SFVDYFDY                                                                                                   | 123   |
| AB-14.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SSVDYFDY                                                                                                   | 124   |
| AB-63.12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | STVDYFDD                                                                                                   | 125   |
| AB-63.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SDVDYFDL                                                                                                   | 126   |
| 식 III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SX <sub>1</sub> VDYFDX <sub>2</sub><br>X <sub>1</sub> 이 T, D, F, 또는<br>S이고<br>X <sub>2</sub> 가 Y, D, 또는 L임 | 154   |

[0523]

표 10A: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 경쇄 HVR L1 서열

| Ab(항)                                                                                                                                                                                                                                                       | HVR L1                                                                                                                                                           | 서열번호: |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.13; AB-63.18; AB-H64; AB-64.1; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | RASQSVSTSTYSYMH                                                                                                                                                  | 127   |
| AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-64.5; 및 AB-64.7                                                                                                                                                                                                      | RASQSVGTSTYSYMH                                                                                                                                                  | 128   |
| AB-14.10                                                                                                                                                                                                                                                    | RASQSVSASTYSYMH                                                                                                                                                  | 129   |
| AB-14.2, AB-14.3; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.11; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.8; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.11; AB-63.12; AB-63.15; AB-64.3; AB-64.4; AB-64.6; 및 AB-64.8                                                                                              | RASQDVSTSTYSYMH                                                                                                                                                  | 130   |
| AB-63.14                                                                                                                                                                                                                                                    | KASQDVSTSTYSYMH                                                                                                                                                  | 131   |
| AB-63.16                                                                                                                                                                                                                                                    | RASQSVHTSTYSYMH                                                                                                                                                  | 132   |
| AB-63.17                                                                                                                                                                                                                                                    | RGSQSVSTSTYSYMH                                                                                                                                                  | 133   |
| AB-64.2                                                                                                                                                                                                                                                     | RVSQDVSTSTYSYMH                                                                                                                                                  | 134   |
| 식 IV                                                                                                                                                                                                                                                        | $X_1 X_2 S Q X_3 V X_4 X_5 S T Y S Y M H$<br>$X_1$ 이 R 또는 K이고<br>$X_2$ 가 A, G, 또는<br>$V$ 이고<br>$X_3$ 이 S 또는 D이고<br>$X_4$ 가 S, G, 또는<br>$H$ 이고<br>$X_5$ 가 T 또는 A임 | 155   |

표 10B: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 경쇄 HVR L2 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | HVR L2                                                                                                                                                                                                                                           | 서열번호: |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-14.2; AB-14.5; AB-14.7; AB-14.10; AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.8; AB-63.10; AB-63.11; AB-63.13; AB-63.14; AB-63.16; AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.5; AB-64.8; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | YASNLES                                                                                                                                                                                                                                          | 135   |
| AB-14.3; AB-14.4; 및 AB-14.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | YVSNLES                                                                                                                                                                                                                                          | 136   |
| AB-14.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | YASALES                                                                                                                                                                                                                                          | 137   |
| AB-14.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | YASNLLGS                                                                                                                                                                                                                                         | 138   |
| AB-14.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | YAVNLES                                                                                                                                                                                                                                          | 139   |
| AB-63.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | YAFNLES                                                                                                                                                                                                                                          | 140   |
| AB-63.9; AB-64.3; 및 AB-64.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | YASYLES                                                                                                                                                                                                                                          | 141   |
| AB-63.12 및 AB-63.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | YASNVES                                                                                                                                                                                                                                          | 142   |
| AB-63.17 및 AB-63.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | YESNLES                                                                                                                                                                                                                                          | 143   |
| AB-64.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | YASFLES                                                                                                                                                                                                                                          | 144   |
| AB-64.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | YASNLLNS                                                                                                                                                                                                                                         | 145   |
| 식 V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | YX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> S<br>X <sub>1</sub> 이 A, V, 또는 E이고<br>X <sub>2</sub> 가 S, V, 또는 F이고<br>X <sub>3</sub> 이 N, A, Y, 또는 F이고<br>X <sub>4</sub> 가 L 또는 V이고<br>X <sub>5</sub> 가 E, G, 또는 N임 | 156   |

[0525]

표 10C: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 경쇄 HVR L3 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | HVR L3                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호: |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-14.2; AB-14.3; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-14.10; AB-14.11; AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.8; AB-63.11; AB-63.14; AB-63.15; AB-63.16; AB-63.17; AB-63.18; AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.8; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | QHSWEIPLT                                                                                                                                                                                                                      | 146   |
| AB-63.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | QHSWEIPLLE                                                                                                                                                                                                                     | 147   |
| AB-63.9; AB-64.3; 및 AB-64.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | EHSWEIPLT                                                                                                                                                                                                                      | 148   |
| AB-63.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | QHSWELPLT                                                                                                                                                                                                                      | 149   |
| AB-63.12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | QHWSWAIPLT                                                                                                                                                                                                                     | 150   |
| AB-63.13 및 AB-64.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | QHSEEIPLT                                                                                                                                                                                                                      | 151   |
| 식 VI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | X <sub>1</sub> HSX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> PLX <sub>5</sub><br>X <sub>1</sub> 이 Q 또는 E이고<br>X <sub>2</sub> 가 W 또는 E이고<br>X <sub>3</sub> 이 E 또는 A이고<br>X <sub>4</sub> 가 I 또는 L이고<br>X <sub>5</sub> 가 T 또는 E임 | 157   |

[0526]

표 11A: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 중쇄 프레임워크 1 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                       | VH FR1                                                                                                         | 서열번호: |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-14.2; AB-14.3; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-14.10; AB-14.11; AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.11; AB-63.12; AB-63.13; AB-63.15; AB-63.16; 및 AB-63.17                    | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS                                                                                      | 2     |
| AB-63.8; AB-63.14; 및 AB-63.18                                                                                                                                                                                                                               | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS                                                                                      | 3     |
| AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.3; AB-64.4; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.7; AB-64.8; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS                                                                                      | 4     |
| 식 VII                                                                                                                                                                                                                                                       | QVQLVQSGAEVKKPGX <sub>1</sub> SVKX <sub>2</sub> SCKAS<br>X <sub>1</sub> 이 A 또는 S이고<br>X <sub>2</sub> 가 V 또는 I임 | 158   |

[0527]

표 11B: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 중쇄 프레임워크 2 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | VH FR2         | 서열번호: |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-14.2; AB-14.3; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-14.10; AB-14.11; AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.8; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.11; AB-63.12; AB-63.13; AB-63.14; AB-63.15; AB-63.16; AB-63.17; AB-63.18; AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.3; AB-64.4; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.7; AB-64.8; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | WVRQAPGQGLEWIG | 5     |

[0528]

표 11C: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 중쇄 프레임워크 3 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                         | VH FR3                                  | 서열번호: |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-14.10; AB-14.11; AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.13; AB-63.14; AB-63.15; AB-63.16; AB-63.17; 및 AB-63.18 | YAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMEPLLRLSEDTAVYYCAR | 6     |
| AB-14.1                                                                                                                                                                                                       | YAQDFQGRVTMTVDTSTSTVYMEPLLRLSEDTAVYYCAR | 7     |
| AB-14.2 및 AB-63.8                                                                                                                                                                                             | YAQKFQDRVTMTVDTSTSTVYMEPLLRLSEDTAVYYCAR | 8     |
| AB-14.3                                                                                                                                                                                                       | SAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMEPLLRLSEDTAVYYCAR | 9     |
| AB-63.11                                                                                                                                                                                                      | YAQKDQGRVTMTVDTSTSTVYMEPLLRLSEDTAVYYCAR | 10    |
| AB-63.12                                                                                                                                                                                                      | YAQKFTGRVTMTVDTSTSTVYMEPLLRLSEDTAVYYCAR | 11    |
| AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.4; AB-64.6; AB-64.7; AB-64.1.1; AB-64.1.2; 및 AB-64.1.3                                                                                                                        | YAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR | 12    |
| AB-64.3                                                                                                                                                                                                       | YAEKFEGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR | 13    |
| AB-64.5                                                                                                                                                                                                       | YAQKFFGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR | 14    |
| AB-64.8                                                                                                                                                                                                       | YAQKFQHRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR | 15    |
| AB-64.1.4; AB-64.1.10; 및 AB-64.1.13                                                                                                                                                                           | YAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR | 16    |
| AB-64.1.5; AB-64.1.11; 및 AB-64.1.14                                                                                                                                                                           | YAQKFQGRATLTVDQSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR | 17    |
| AB-64.1.6; AB-64.1.8; AB-64.1.12; 및 AB-64.1.15                                                                                                                                                                | YAQKFQGRATLTVDNSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR | 18    |
| AB-64.1.7 및 AB-64.1.9                                                                                                                                                                                         | YAQKFQGRATLTVDNPTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR | 19    |

[0529]

| Ab(들)  | VH FR3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 서열번호: |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 식 VIII | $X_1AX_2X_3X_4X_5X_6RX_7TX_8TVDX_9X_{10}X_{11}STX_{12}YMEISSLRS$<br>$EDTAVYYCAR$<br>$X_1$ 이 Y 또는 S이고<br>$X_2$ 가 Q 또는 E이고<br>$X_3$ 이 K 또는 D이고<br>$X_4$ 가 F 또는 D이고<br>$X_5$ 가 Q, F, E, 또는 T이고<br>$X_6$ 이 G, D, 또는 H이고<br>$X_7$ 이 V 또는 A이고<br>$X_8$ 이 M 또는 L이고<br>$X_9$ 가 T, N, 또는 Q이고<br>$X_{10}$ 이 S 또는 P이고<br>$X_{11}$ 이 T 또는 A이고<br>$X_{12}$ 가 V 또는 A임 | 159   |

[0530]

표 11D: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 중쇄 프레임워크 4 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                 | VH FR4                                       | 서열번호: |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-14.2; AB-14.3; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-14.10; AB-14.11; AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.8; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.11; AB-63.12; AB-63.13; AB-63.14; AB-63.15; AB-63.16; AB-63.17; 및 AB-63.18 | WGQGTLTVSS                                   | 20    |
| AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.3; AB-64.4; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.7; AB-64.8; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15           | WGQGTLTVSS                                   | 21    |
| 식 IX                                                                                                                                                                                                                                                                  | WGQGTLX <sub>1</sub> TVSS<br>$X_1$ 이 V 또는 L임 | 160   |

[0531]

표 12A: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 경쇄 프레임워크 1 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | VL FR1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 서열번호: |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-14.2; AB-14.3; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.10; 및 AB-14.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 22    |
| AB-14.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | DIQMTQSPSSLPASVGDRVITC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 23    |
| AB-14.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | GIQMTQSPSSLSASVGDRVITC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 24    |
| AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.8; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.11; AB-63.12; AB-63.13; AB-63.14; AB-63.15; AB-63.16; AB-63.17; AB-63.18; AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.3; AB-64.4; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.7; AB-64.8; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINC<br>25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |
| AB-63.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DIVLTQSPDSLAVSLGERATIDC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 26    |
| 식 X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | X <sub>1</sub> IX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> TQSPX <sub>4</sub> SLX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> GX <sub>8</sub> R<br>X <sub>9</sub> TIX <sub>10</sub> C<br>X <sub>1</sub> 이 D 또는 G이고<br>X <sub>2</sub> 가 Q 또는 V이고<br>X <sub>3</sub> 이 M 또는 L이고<br>X <sub>4</sub> 가 S 또는 D이고<br>X <sub>5</sub> 가 S, P, 또는 A이고<br>X <sub>6</sub> 이 A 또는 V이고<br>X <sub>7</sub> 이 V 또는 L이고<br>X <sub>8</sub> 이 D 또는 E이고<br>X <sub>9</sub> 가 V 또는 A이고<br>X <sub>10</sub> 이 T, N, 또는 D임 | 161   |

[0532]

표 12B: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 경쇄 프레임워크 2 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | VL FR2                                                                                                                                          | 서열번호: |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-14.2; AB-14.3; AB-14.4; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-14.10; 및 AB-14.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WYQQKPGKAPKLLIK                                                                                                                                 | 27    |
| AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.8; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.11; AB-63.12; AB-63.13; AB-63.14; AB-63.15; AB-63.16; AB-63.17; AB-63.18; AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.3; AB-64.4; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.7; AB-64.8; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | WYQQKPGQPPKLLIK<br>28                                                                                                                           |       |
| AB-14.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | WYQRKPGKAPKLLIK                                                                                                                                 | 168   |
| 식 XI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WYQQKPGX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> PKLLIK<br>X <sub>1</sub> 이 K 또는 Q이고<br>X <sub>2</sub> 가 A 또는 P임                                            | 162   |
| 식 XIV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WYQX <sub>1</sub> KPGX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> PKLLIK<br>X <sub>1</sub> 이 Q 또는 R이고<br>X <sub>2</sub> 가 K 또는 Q이고<br>X <sub>3</sub> 이 A 또는 P임 | 169   |

[0533]

표 12C: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 경쇄 프레임워크 3 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | VL FR3                                                                                                                                                                                                              | 서열번호: |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-14.2; AB-14.3; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; 및 AB-14.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY<br>YC                                                                                                                                                                                | 29    |
| AB-14.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATY<br>YC                                                                                                                                                                                | 30    |
| AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.8; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.11; AB-63.12; AB-63.13; AB-63.14; AB-63.15; AB-63.16; AB-63.17; AB-63.18; AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.3; AB-64.4; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.7; AB-64.8; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDEVAVY<br>YC                                                                                                                                                                               | 31    |
| 식 XII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | GVPX <sub>1</sub> RFSGSGSGTDFTLTISSLQX <sub>2</sub> EDX <sub>3</sub> A<br>X <sub>4</sub> YYC<br>X <sub>1</sub> 이 S 또는 D이고<br>X <sub>2</sub> 가 P 또는 A이고<br>X <sub>3</sub> 이 F, L, 또는 V이고<br>X <sub>4</sub> 가 T 또는 V임 | 163   |

[0534]

표 12D: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 경쇄 프레임워크 4 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | VL FR4                                              | 서열번호: |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1; AB-14.2; AB-14.3; AB-14.4; AB-14.5; AB-14.6; AB-14.7; AB-14.8; AB-14.9; AB-14.10; AB-14.11; AB-H63; AB-63.4; AB-63.5; AB-63.6; AB-63.7; AB-63.8; AB-63.9; AB-63.10; AB-63.11; AB-63.12; AB-63.13; AB-63.14; AB-63.16; AB-63.17; AB-63.18; AB-H64; AB-64.1; AB-64.2; AB-64.3; AB-64.4; AB-64.5; AB-64.6; AB-64.7; AB-64.8; AB-64.1.1; AB-64.1.2; AB-64.1.3; AB-64.1.4; AB-64.1.5; AB-64.1.6; AB-64.1.7; AB-64.1.8; AB-64.1.9; AB-64.1.10; AB-64.1.11; AB-64.1.12; AB-64.1.13; AB-64.1.14; 및 AB-64.1.15 | FGQGTKLEIK                                          | 32    |
| AB-63.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | FGQGTKLEIE                                          | 33    |
| 식 XIII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | FGQGTKLEIX <sub>1</sub><br>X <sub>1</sub> 이 K 또는 E임 | 164   |

[0535]

표 13: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 중쇄 가변 영역 서열

| Ab(들)                                                                                   | HCVR                                                                                                                          | 서열번호: |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-14.1                                                                                 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQDFQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVYFDYWGQGTLTVSS  | 34    |
| AB-14.2                                                                                 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVYFDYWGQGTLTVSS | 35    |
| AB-14.3                                                                                 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVYFDYWGQGTLTVSS | 36    |
| AB-14.4                                                                                 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVYFDYWGQGTLTVSS | 37    |
| AB-14.5; AB-14.6;<br>AB-14.7;<br>AB-14.8; AB-14.9;<br>AB-14.10, AB-63.16;<br>및 AB-63.17 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVYFDYWGQGTLTVSS | 38    |
| AB-14.11                                                                                | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVYFDYWGQGTLTVSS | 39    |
| AB-63.4                                                                                 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLTVSS | 40    |
| AB-63.5                                                                                 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVYFDYWGQGTLTVSS | 41    |
| AB-H14; AB-H63;<br>AB-63.6; AB-63.7;<br>및 AB-H2                                         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLTVSS | 42    |
| AB-63.8                                                                                 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLTVSS | 43    |
| AB-63.9                                                                                 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVYFDYWGQGTLTVSS | 44    |
| AB-63.10                                                                                | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVYFDYWGQGTLTVSS | 45    |
| AB-63.11                                                                                | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVYFDYWGQGTLTVSS | 46    |
| AB-63.12                                                                                | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLTVSS | 47    |
| AB-63.13                                                                                | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGATFTDYNFHWRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGIRGYAQKFDQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL                                   | 48    |

| Ab(들)             | HCVR                                                                                                                           | 서열번호: |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                   | RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS                                                                                                 |       |
| AB-63.14          | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 49    |
| AB-63.15          | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDLWGQGTLLTVSS   | 50    |
| AB-63.18          | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRVTMTVDTSTSTVYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 51    |
| AB-64.1; AB-64.4  | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 52    |
| AB-H64 및 AB-64.2  | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS  | 53    |
| AB-64.3           | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAEKFEGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSFVDYFDYWGQGTLLTVSS | 54    |
| AB-64.5           | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFFGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS  | 55    |
| AB-64.6 및 AB-64.7 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 56    |
| AB-64.8           | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 57    |
| AB-64.1.1         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNQITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 58    |
| AB-64.1.2         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNRITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 59    |
| AB-64.1.3         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNVITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 60    |
| AB-64.1.4         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 61    |
| AB-64.1.5         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 62    |
| AB-64.1.6         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 63    |
| AB-64.1.7         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKQGRATLTVDNSTSTAYMELOSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDVFDYWGQGTLLTVSS   | 64    |
| AB-64.1.8         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ                                                                                    | 65    |

| Ab(등)          | HCVR                                                                                                                          | 서열번호: |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                | GLEWIGFIYPSNQITGYAQKFQGRATLTVDNSASTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDYFDYWGQGTLLTVSS                                                 |       |
| AB-64.1.9      | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNQITGYAQKFQGRATLTVDNPTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDYFDYWGQGTLLTVSS  | 66    |
| AB-64.1.10     | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNRITGYAQKFQGRATLTVDTSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDYFDYWGQGTLLTVSS  | 67    |
| AB-64.1.11     | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNRITGYAQKFQGRATLTVQSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDYFDYWGQGTLLTVSS   | 68    |
| AB-64.1.12     | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNRITGYAQKFQGRATLTVDNSASTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDYFDYWGQGTLLTVSS  | 69    |
| AB-64.1.13     | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNVITGYAQKFQGRATLTVDTSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDYFDYWGQGTLLTVSS  | 70    |
| AB-64.1.14     | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNVITGYAQKFQGRATLTVQSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDYFDYWGQGTLLTVSS   | 71    |
| AB-64.1.15     | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNVITGYAQKFQGRATLTVDNSASTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSVDYFDYWGQGTLLTVSS  | 72    |
| AB-H9 및 AB-H71 | QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>RLEWIGFIYPSNGITGYSQKFQGRATLTVDTSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS | 73    |
| AB-H3 및 AB-H15 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFQGRATLTVDTSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS | 74    |
| AB-H65         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWMGFIYPSNGITGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS | 75    |
| AB-H66         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWIGFIYPSNGITGYAQKFQGRATLTVDTSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS | 76    |
| AB-H1          | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWMGFIYPSNGITGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS | 170   |
| AB-H6          | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>GLEWMGFIYPSNGITGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS | 171   |
| AB-H11         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>SLEWIGFIYPSNGITGYSQKFQGRATLTVDTSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS | 172   |
| AB-H22         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>RLEWIGFIYPSNGITGYNQKFKNKATLTVDTSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS | 173   |
| AB-H24         | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>RLEWIGFIYPSNGITGYSQKFQGRATLTVDTSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS | 174   |

| Ab(등)  | HCVR                                                                                                                          | 서열번호: |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H26 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQ<br>RLEWIGFIYPSNGITGYSQKFQGRATLTVDTSTSTAYMELSSL<br>RSEDTAVYYCARSTVDYFDYWGQGTLLTVSS | 175   |

[0538]

[0539]

표 14: 항-CD33 항체의 EU 또는 카밧 경쇄 가변 영역 서열

| Ab(들)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | LCVR                                                                                                                   | 서열번호: |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AB-H14; AB-14.1;<br>AB-H15; AB-22;<br>AB-24; 및 AB-26                                                                                                                                                                                                                                       | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSTSTYSYMHWYQQK<br>PGKAPKLLIKYASNLESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPED<br>FATYYCQHSWEIPLTFGQGKLEIK | 77    |
| AB-14.2                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTSTYSYMHWYQQK<br>PGKAPKLLIKYASNLESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPED<br>FATYYCQHSWEIPLTFGQGKLEIK | 78    |
| AB-14.3; AB-14.4;<br>및 AB-14.11                                                                                                                                                                                                                                                            | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTSTYSYMHWYQQK<br>PGKAPKLLIKYVSNLESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPED<br>FATYYCQHSWEIPLTFGQGKLEIK | 79    |
| AB-14.5                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTSTYSYMHWYQRK<br>PGKAPKLLIKYASNLESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPED<br>FATYYCQHSWEIPLTFGQGKLEIK | 80    |
| AB-14.6                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVGTSTYSYMHWYQQK<br>PGKAPKLLIKYASALESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPED<br>FATYYCQHSWEIPLTFGQGKLEIK | 81    |
| AB-14.7                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVGTSTYSYMHWYQQK<br>PGKAPKLLIKYASNLESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPED<br>FATYYCQHSWEIPLTFGQGKLEIK | 82    |
| AB-14.8                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DIQMTQSPSSLPASVGDRVTITCRASQSVGTSTYSYMHWYQQK<br>PGKAPKLLIKYASNLESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPED<br>FATYYCQHSWEIPLTFGQGKLEIK | 83    |
| AB-14.9                                                                                                                                                                                                                                                                                    | GIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVGTSTYSYMHWYQQK<br>PGKAPKLLIKYAVNLESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPED<br>FATYYCQHSWEIPLTFGQGKLEIK | 84    |
| AB-14.10                                                                                                                                                                                                                                                                                   | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSASTYSYMHWYQQK<br>PGKAPKLLIKYASNLESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQPED<br>LATYYCQHSWEIPLTFGQGKLEIK | 85    |
| AB-H63; AB-63.4;<br>AB-63.5; AB-H64;<br>AB-64.1<br>AB-64.1.1; AB-<br>64.1.2; AB-64.1.3;<br>AB-64.1.4; AB-<br>64.1.5; AB-64.1.6;<br>AB-64.1.7; AB-<br>64.1.8; AB-64.1.9;<br>AB-64.1.10; AB-<br>64.1.11; AB-64.1.12;<br>AB-64.1.13<br>AB-64.1.14; AB-<br>64.1.15; AB-H65,<br>AB-H66; 및 AB-71 | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSTYSYMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNLESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQAED<br>VAVYYCQHSWEIPLTFGQGKLEIK | 86    |
| AB-63.6; AB-63.8;<br>AB-63.11; 및 AB-                                                                                                                                                                                                                                                       | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQDVSTSTYSYMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNLESGVPSRFSGSQSGTDFTLTISSLQAED                             | 87    |

| Ab(들)                              | LCVR                                                                                                                          | 서열번호: |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 64.8                               | VAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIK                                                                                                     |       |
| AB-63.7                            | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QDVSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYAFNLES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIK   | 88    |
| AB-63.9; AB-64.3;<br>및 AB-64.4     | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QDVSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASYLESG\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCEHSWEIPLTFGQGTKLEIK  | 89    |
| AB-63.10                           | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QDVSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNLES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWELPLTFGQGTKLEIK   | 90    |
| AB-63.12                           | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QDVSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNVES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWAIPLTFGQGTKLEIK   | 91    |
| AB-63.13                           | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QDVSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNLES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSEEIPLTFGQGTKLEIK   | 92    |
| AB-63.14                           | DIVLTQSPDSLAVSLGERATIDCKASQDVSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNLES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIK    | 93    |
| AB-63.15                           | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QDVSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNVES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIE   | 94    |
| AB-63.16                           | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QSVSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNLES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIK   | 95    |
| AB-63.17                           | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QS\$VSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYESNLES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIK | 96    |
|                                    |                                                                                                                               |       |
| AB-63.18                           | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QS\$VSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYESNLES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIK | 97    |
| AB-64.2                            | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QDVSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNLES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIK   | 98    |
| AB-64.5                            | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QSVGTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNLES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIK   | 99    |
| AB-64.6                            | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QDVSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASFLES\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIK   | 100   |
| AB-64.7                            | DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA\$QS\$VGTSTY\$YMHWYQQK<br>PGQPPKLLIKYASNLN\$GPDRFSGSGSGTDFTLTIS\$LQAED<br>VAVYYCQHSEEIPLTFGQGTKLEIK  | 101   |
| AB-H1; AB-H2; AB-H3; AB-H6; AB-H9; | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS\$VSTSTY\$YMHWYQQK<br>PGKAPKLLIYYASNLES\$GP\$RSR\$FGSGSGTDFTLTIS\$LQPED                             | 102   |

| Ab(들)    | LCVR                      | 서열번호: |
|----------|---------------------------|-------|
| 및 AB-H11 | FATYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIK |       |

[0543] 실시예 5: AB-H14 및 AB-H63의 친화도 성숙.

[0544] 인간 CD33에 대하여, AB-H14 및 이의 친화도-성숙된 변이체의 친화도 (표 15) 그리고 AB-H63 및 이의 친화도-성숙된 변이체의 친화도 (표 16)은 상기 실시예 1에 기재된 방법에 따른 Fortebio 검정에 의해 측정되었다.

표 15: 인간 CD33에 대한, 인간화된 항체 AB-H14, 및 이의 변이체의 친화도 측정

| 항체       | 1가 친화도, $K_D$ (M): | 친계 Ab (AB-H14)에 대한 폴드 친화도 개선: | $k_{on}$ (1/Ms) | $k_{off}$ (1/s) |
|----------|--------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| AB-H14   | 2.91E-09           | -                             | 3.97E+05        | 1.15E-03        |
| AB-14.1  | 2.99E-10           | 9.73                          | 6.70E+05        | 2.00E-04        |
| AB-14.2  | 2.02E-10           | 14.39                         | 9.91E+05        | 2.00E-04        |
| AB-14.3  | 2.36E-10           | 12.31                         | 8.47E+05        | 2.00E-04        |
| AB-14.4  | 2.24E-10           | 13.00                         | 8.95E+05        | 2.00E-04        |
| AB-14.5  | 2.12E-10           | 13.73                         | 9.45E+05        | 2.00E-04        |
| AB-14.6  | 2.95E-10           | 9.83                          | 8.94E+05        | 2.64E-04        |
| AB-14.7  | 2.46E-10           | 11.81                         | 8.13E+05        | 2.00E-04        |
| AB-14.8  | 2.14E-10           | 13.57                         | 9.35E+05        | 2.00E-04        |
| AB-14.9  | 2.17E-10           | 13.37                         | 9.21E+05        | 2.00E-04        |
| AB-14.10 | 2.21E-10           | 13.15                         | 9.06E+05        | 2.00E-04        |
| AB-14.11 | 2.05E-10           | 14.14                         | 9.74E+05        | 2.00E-04        |

[0545]

표 16: 인간 CD33에 대한 인간화된 항체 AB-H63, 및 이의 변이체의 친화도 측정

| 항체       | 1가 친화도, $K_D$ (M): | 친계 Ab (AB-H63)에 대한 폴드 친화도 개선: | $k_{on}$ (1/Ms) | $k_{off}$ (1/s) |
|----------|--------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| AB-H63   | 2.72E-09           | -                             | 6.15E+05        | 1.68E-03        |
| AB-63.4  | 7.18E-10           | 3.79                          | 6.02E+05        | 1.12E-03        |
| AB-63.5  | 6.19E-10           | 4.40                          | 7.76E+05        | 1.55E-03        |
| AB-63.6  | 3.04E-10           | 8.96                          | 6.79E+05        | 1.76E-03        |
| AB-63.7  | 9.17E-10           | 2.97                          | 8.09E+05        | 5.81E-04        |
| AB-63.8  | 2.19E-10           | 12.43                         | 8.47E+05        | 5.24E-04        |
| AB-63.9  | 2.71E-10           | 10.05                         | 6.58E+05        | 2.00E-04        |
| AB-63.10 | 4.66E-10           | 5.84                          | 5.96E+05        | 5.46E-04        |
| AB-63.11 | 3.84E-10           | 7.09                          | 9.13E+05        | 2.00E-04        |
| AB-63.12 | 2.77E-10           | 9.84                          | 7.38E+05        | 2.00E-04        |
| AB-63.13 | 2.25E-10           | 12.08                         | 7.21E+05        | 3.36E-04        |
| AB-63.14 | 2.44E-10           | 11.15                         | 8.39E+05        | 3.22E-04        |
| AB-63.15 | 2.25E-10           | 12.09                         | 7.23E+05        | 2.00E-04        |
| AB-63.16 | 2.10E-10           | 12.97                         | 1.02E+06        | 2.30E-04        |
| AB-63.17 | 2.95E-10           | 9.23                          | 8.19E+05        | 2.00E-04        |
| AB-63.18 | 6.13E-10           | 4.44                          | 9.03E+05        | 2.04E-04        |

[0546]

인간화된 항체 AB-H14 및 AB-H63으로부터 유래된 친화도 성숙된 항체는 친화도에서 10- 내지 14-배 및 3- 내지 13-배 개선, 각각을 나타냈다.

[0547]

친화도 성숙된 항체는 상기 실시예 2에 기재된 방법에 따라 1차 수지상 세포 상에서 CD33의 세포-표면 수준을 감소시키기 위한 이들의 능력에 대하여 특성규명되었다.

[0548]

AB-H14 및 이의 변이체 그리고 AB-H63 및 이의 변이체에 의한 반-최대 효과적인 농도 ( $EC_{50}$ ) 및 최대의 CD33 하향조절은 표 17 및 표 18, 각각에서 나타난다. 대다수의 친화도 성숙된 항체는 친계 항체보다 잠재성에서 실질적인 개선을 나타냈다. 하지만, 놀랍게도, H64 계통 항체로 관측된 바와 같이, 가장 높은 친화도를 가진 CD33 항체는 세포-표면 CD33의 수준의 최대로 감소에 있어서 반드시 가장 효과적이지 않았다.

표 17: AB-H14 및 이의 친화도 성숙된 변이체로 CD33 세포 표면 하향조절

| 항체       | 수용체 하향조절, (EC <sub>50</sub> ) (pM): | 최대의 하향조절 (%) CD33 잔류) |
|----------|-------------------------------------|-----------------------|
| AB-H14   | 151.1                               | 15.01                 |
| AB-14.1  | 92.7                                | 18.58                 |
| AB-14.2  | 55.0                                | 23.77                 |
| AB-14.3  | 43.0                                | 25.36                 |
| AB-14.4  | 58.2                                | 27.62                 |
| AB-14.5  | 34.2                                | 26.43                 |
| AB-14.6  | 32.4                                | 24.04                 |
| AB-14.7  | 35.1                                | 23.37                 |
| AB-14.8  | 23.4                                | 21.16                 |
| AB-14.9  | 39.9                                | 26.12                 |
| AB-14.10 | 49.4                                | 20.91                 |
| AB-14.11 | 47.0                                | 27.47                 |

[0550]

표 18: AB-H63 및 이의 친화도 성숙된 변이체로 CD33 세포 표면 하향조절

| 항체       | 수용체 하향조절, (EC <sub>50</sub> ) (pM): | 최대의 하향조절 (%) CD33 잔류) |
|----------|-------------------------------------|-----------------------|
| AB-H63   | 72.6                                | 16.08                 |
| AB-63.4  | 69.1                                | 17.64                 |
| AB-63.5  | 40.1                                | 16.48                 |
| AB-63.6  | 46.3                                | 17.07                 |
| AB-63.7  | 41.6                                | 18.43                 |
| AB-63.8  | 16.7                                | 22.00                 |
| AB-63.9  | 40.7                                | 20.15                 |
| AB-63.10 | 41.8                                | 21.23                 |
| AB-63.11 | 44.0                                | 23.02                 |
| AB-63.12 | 35.0                                | 27.49                 |
| AB-63.13 | 44.8                                | 25.53                 |
| AB-63.14 | 51.9                                | 25.33                 |
| AB-63.15 | 47.6                                | 27.54                 |
| AB-63.16 | 29.3                                | 23.36                 |
| AB-63.17 | 52.2                                | 27.20                 |
| AB-63.18 | 62.9                                | 26.75                 |

[0551]

실시예 6: CD33에 결합을 위하여 CD33 리간드와 경쟁하는 CD33 항체의 능력의 특성규명

이 실시예의 목적은 CD33 항체가 CD33 상에서 리간드-결합 부위를 인식할 수 있고 CD33 수용체 상에서 결합하는 리간드와 경쟁할 수 있는지를 시험하는 것이었다.

[0554]

친화도 성숙된 항체, AB-61.1 및 이의 변이체 중 2개, AB-64.1.2 및 AB-64.1.8은 표준 프로토콜에 따라 적혈구 (RBC) 고형 접착력 검정을 이용하여 CD33에 결합을 위하여 CD33과 경쟁하기 위한 이들의 능력에 대하여 평가되었다 (Kelm 등, *Current Biology*, 1994). 적혈구는 시알산을 함유하는 당단백질로 고도로 장식되고; 따라서, 고정된 CD33에 결합하는 RBC를 차단하기 위한 항체의 능력은 리간드 간섭을 결정하는데 사용되었다. 간단히, 96-웰 Immunolon 플레이트는 밤새 5  $\mu$ g/ml CD33-Fc로 코팅되었고, 그 다음 PBS로 세정되었고, 1 시간 동안 결합 버퍼 (0.25% BSA 및 1 mM CaCl<sub>2</sub>를 함유하는 PBS)로 차단되었다. CD33 항체는 첨가되었고 1 시간 동안 실온에서 약한 흔들면서 인큐베이션되었다. 미결합된 항체의 제거 후, RBCs는 각각의 웰에  $3.0 \times 10^6$  세포 / mL로 첨가되었고 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션되었다. 미결합된 RBCs는 그 다음 PBS로 3회 주의하여 제거되었고, 그 후 물은 각각의 웰에 첨가되어 결합된 RBCs의 저삼투압 용해를 유도하였다. 플레이트는 -80°C로 10 분 동안, 그 다음 37°C로 15 분 동안 이동되었다. 결합된 RBCs의 정량화는 TMB 첨가에 의해 페록시다아제 활성으로서 측정되었고, 그 다음 2N 황산의 첨가로 반응을 멈추었다. 신호는 450nm에서 검출되었다. 데이터는 항체의 부재 하에서 플레이트-결합된 CD33-Fc에 결합하는 RBC의 백분율로서 계산되었다. 결과는 도 3에서 도시된다.

실시예 7: 내재화 CD33 항체 상에서 Fc 영역의 영향의 특성규명

이 실시예의 목적은 시험관내 및 생체내 1차 골수 세포 상에서 CD33의 세포 표면 수준을 감소시키기 위한 CD33 항체의 능력에 관해 Fc의 영향을 평가하는 것이었다.

[0557]

항체의 Fc 영역은 세포의 표면 상에서 발현된 Fc γ 수용체와 상호작용할 수 있고, CD33을 내생적으로 발현시키

는 골수 세포는 또한 다중 Fc γ 수용체를 발현시킨다. 따라서, 항체의 Fc와 세포-표면 Fc γ 수용체 사이 상이한 인간 IgG 아이소타입의 상호작용의 효과, 항체의 클러스터링 능력, 및 수용체를 내재화시키기 위한 항체의 능력 영향은 시험되었다.

[0558] AB-64.1 가변 영역을 함유하는 항체 및 상이한 인간 IgG 변이체는 생성되었다. 시험된 Fc는, 모든 Fc γ 수용체를 결합시키는, IgG1; S267E 및 L328F 돌연변이를 함유하고 CD32B 및 CD32A의 R131 변이체에 향상된 결합을 나타내는, IgG1 SELF; CD32A에만 실질적인 결합을 나타내는, IgG2; L234A, L235A, 및 P331S 돌연변이를 함유하는, IgG1 LALAPS; 및 IgG1 N297A를 포함하였다. 후자 2개 Fc 변이체는 Fc γ 수용체의 어느 것에 거의 결합을 나타내지 않았다. 모두 5개 항체는, 실시예 1에 기재된 방법에 따라, 1차 인간 수지상 세포 상에서 세포-표면 CD33의 수준을 감소시키기 위한 이들의 능력에 대하여 평가되었다. 데이터는 **도 4**에서 나타나고, **표 19**는 항체에 의한 반-최대 효과적인 농도 (EC<sub>50</sub>) 및 최대의 CD33 하향조절을 요약한다.

**표 19: AB-64.1 의 Fc 변이체로 CD33 세포 표면 하향조절**

| 항체                    | 수용체 하향조절, (pM, EC <sub>50</sub> ) | 최대의 하향조절 (%)<br>CD33 잔류) |
|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| AB-64.1 huIgG1        | 36.2                              | 17.5                     |
| AB-64.1 huIgG1 SELF   | 31.9                              | 10.9                     |
| AB-64.1 huIgG2        | 35.6                              | 15.1                     |
| AB-64.1 huIgG1 N297A  | 29.3                              | 41.3                     |
| AB-64.1 huIgG1 LALAPS | 57.1                              | 39.4                     |

[0559]

[0560] 시험된 Fc 변이체의 모두는 서로의 2-배 이내에 EC<sub>50</sub>으로 CD33의 수준을 감소시킨다. 더욱이, 인간 IgG1, 인간 IgG2, 및 인간 IgG1 SELF는 CD33의 유사한 최대의 감소를 나타냈다. 예상 밖으로, Fc γ 수용체에 결합하지 않는 2개 Fc는 실질적으로 감소된 최대의 수용체 하향조절을 나타냈고, 일부 Fc γ 수용체 상호작용이 1차 인간 수지상 세포 상의 세포-표면 CD33 수준에서 최대의 감소에 필요하다는 것을 시사한다.

[0561] AB-64.1 Fc 변이체는 또한 생체내 골수 세포 상에서 CD33의 수준을 감소시키기 위한 이들의 능력에 대하여 평가되었다. 실험의 1 세트에서, 인간화된 NSG 마우스 (hu-NSG)는 사용되었다. 이들 마우스는 인간 CD34+ 조혈 줄기 세포로 이식되었고, Jackson Laboratory로부터 구매되었고 이식 후 16 주에서 사용되었다. 마우스는 일 0에서 10 mg/kg으로 AB-64.1 huIgG1, AB-64.1 huIgG2, AB-64.1 huIgG1 LALAPS, 또는 대조군 항체의 단일 복강내 주사 투여되었고, 혈액 샘플은 일 1 (복용 후 24 시간), 일 6, 일 14, 및 일 21에서 수집되었고 FACS 분석을 위하여 처리되었다.

[0562] 간단히, 혈액 샘플은 ACK 용해 버퍼에서 5 분 동안 먼저 인큐베이션되어 적혈구를 용해시켰고 그 다음 냉 FACS 버퍼 (PBS, 2% FBS, 2mM EDTA)로 광범위하게 세정되었다. 이 절차는 2회 반복되었다. 세포는 그 다음 Fc 블록 용액의 존재 하에서 빙상에 30 분 동안 항-인간-CD45-APC-Cy7, 항-마우스-CD45-FITC, 항-인간-CD3-PE-Cy7, 항-인간-CD14-Pacific Blue, 항-인간-CD11b-PerCP-Cy5.5, 항-CD33-PE, 항-Siglec-7-APC, 및 생존력 다이 (ThermoFisher, Cat# L34957)의 존재 하에서 냉 FACS 버퍼에서 인큐베이션되었고, 그 다음 냉 FACS 버퍼로 2회 세정되었다. 세포는 PBS내 4% 파라포름알데하이드로 고착되었다. 염색된 세포는 BD FACS Fortessa 세포측정기 (Becton Dickinson, San Jose, CA)에서 획득되었고 데이터는 FlowJo 소프트웨어 (Ashland OR)로 분석되었다. CD33 발현의 수준은 huCD45<sup>+</sup> huCD14<sup>+</sup> 세포 개체군에서 결정되었고, CD33 수준은 대조군 항체로 복용된 마우스로부터 샘플로 정상화되었다.

[0563] AB-64.1 huIgG1, AB-64.1 huIgG2, 또는 AB-64.1 huIgG1 LALAPS의 단일 용량 투여된 hu-NSG 마우스에서, 순환하는 골수 세포 상의 CD33 수준은, **도 5**에서 도시된 바와 같이, 모든 그룹에서 24 시간 이내 실질적으로 감소되었다. CD33 수준은 AB-64.1 huIgG1, AB-64.1 huIgG2, 또는 AB-64.1 huIgG1 LALAPS 그룹 사이 통계적으로 상이하지 않았고, CD33에서 감소는 적어도 2 주 동안 유지되었다. 일 21까지, 모든 그룹에서 CD33의 수준은 대조군 수준으로 되돌아왔다.

[0564] 별도의 실험 세트에서, 생체내 면역 세포 상에서 CD33 수준을 감소시키기 위한 AB-64.1 Fc 변이체의 능력은 인간 CD33에 대하여 유전자이식 면역적격성 C57BL/6 마우스에서 평가되었다. 이들 마우스는 인간 면역 세포 상에서 관측된 것과 유사한 수준으로 골수 세포상에서 인간 CD33을 발현시킨다. 마우스는 일 0에서 10 mg/kg으로 AB-64.1 huIgG1, AB-64.1 huIgG2, AB-64.1 huIgG1 LALAPS, 또는 대조군 항체의 단일 복강내 주사 투여되었고, 혈액 샘플은 일 1 (복용 후 24 시간), 일 3, 및 일 6에서 수집되었고, FACS 분석을 위하여 처리되었다. 마우스

는 일 21에서 희생되었고, 혈액 및 비장은 FACS 분석을 위하여 처리되었다.

[0565] 간단히, 혈액 샘플은 ACK 용해 버퍼에서 5 분 동안 먼저 인큐베이션되어 적혈구를 용해시키고 그 다음 냉 FACS 버퍼 (PBS, 2% FBS, 2mM EDTA)로 광범위하게 세정되었다. 이 절차는 2회 반복되었다. 비장 샘플은 세포 여과기를 통해 분쇄되었고 그 다음 적혈구는 ACK 용해 버퍼로 용해되었고, 그 다음 냉 FACS 버퍼로 광범위 세정되었다. 세포는 그 다음 Fc 블록 용액의 존재 하에서 빙상에 30 분 동안 항-마우스 CD3-Pacific Blue, 항-마우스-NK1.1-APC-Cy7, 항-마우스-CD11b-PerCP-Cy5.5, 항-마우스-Gr1-PE-Cy7, 항-CD33-PE, 항-Siglec-7-APC, 및 생존력 다이 (ThermoFisher, Cat# L34957)의 존재 하에서 냉 FACS 버퍼에서 인큐베이션되었고, 그 다음 냉 FACS 버퍼로 2회 세정되었다. 세포는 PBS내 4% 파라포름알데하이드로 고착되었다. 염색된 세포는 BD FACS Fortessa 세포측정기 (Becton Dickinson, San Jose, CA)에서 획득되었고 데이터는 FlowJo 소프트웨어 (Ashland OR)로 분석되었다. CD33 발현의 수준은 마우스 CD11b<sup>+</sup> 마우스 Gr1<sup>+</sup> 세포 대조군에서 결정되었고, CD33 수준은 대조군 항체로 복용된 마우스로부터 샘플로 정상화되었다.

[0566] AB-64.1 huIgG1, AB-64.1 huIgG2, 또는 AB-64.1 huIgG1 LALAPS의 단일 용량 투여된 인간 CD33 유전자이식 마우스에서, 순환하는 골수 세포 상의 CD33 수준은, **도 6A**에서 도시된 바와 같이, 24 시간 이내 실질적으로 감소되었다. 감소의 정도는 CD33 항체로 복용된 그룹 사이 유사하였다. 일 6까지, 순환하는 골수 세포 상에서 CD33의 수준은 모든 그룹에서 대조군 수준으로 되돌아왔다. 대조로, 일 21에서, 순환하는 혈액 세포 상의 CD33 수준이 대조군 수준이었던 반면, 비장 골수 세포 상의 CD33 수용체 수준은, **도 6B**에서 도시된 바와 같이, 대조군-처리된 마우스에 비교하여 실질적으로 감소되었다. 따라서, 조직-거주 면역 세포 상에서 CD33 발현의 회수는 순환하는 세포 상의 것보다 더 느린 것처럼 보이고, 조직 거주 세포 상에서 CD33의 더 느린 턴오버를 시사한다.

[0567] Fc<sub>γ</sub> 수용체 결합을 거의 갖지 않는 Fc 변이체가, 인간 및 마우스 Fc<sub>γ</sub> 수용체 둘 모두를 발현시키는 인간화된 마우스에서 그리고 마우스 Fc<sub>γ</sub> 수용체만을 발현시키는 인간 CD33에 대하여 유전자이식 면역적격성 마우스에서 모두, 시험관내, 생체내, 1차 인간 수지상 세포 상에서 CD33 수준을 덜 감소시킬 수 있었던 반면, huIgG1 LALAPS는 Fc<sub>γ</sub> 수용체 결합-경쟁성 아이소타입과 유사한 정도로 CD33 수준을 감소시켰다.

#### 실시예 8: 상이한 Fc 변이체를 갖는 CD33 항체의 ADCC 활성

[0569] 이 실시예의 목적은 CD33-발현 세포 상에서 ADCC (항체-의존 세포 세포독성)을 유도하기 위해 AB-64.1 항체의 Fc 변이체의 능력을 평가하는 것이었다. ADCC는 항체의 Fc 영역과 효과기 세포 상에서 발현된 Fc<sub>γ</sub> 수용체 사이 상호작용에 관해 고도로 의존적인 것으로 나타났다.

[0570] AB-64.1 항체의 4개 상이한 인간 Fc 변이체는 ADCC에 대하여 평가되었다: 야생형 IgG1, IgG2, IgG1 SELF, 및 IgG1 LALAPS. ADCC는 2개의 상이한 표적 세포주, HL60 세포 및 U937 세포를 이용하여 시험되었다. 두 HL60 및 U937 세포는 CD33을 발현시키고, U937 세포는 HL60 세포보다 더 높은 수준에서 CD33을 발현시킨다 (데이터 나타나지 않음). ADCC 검정은, 3개의 상이한 효과기:표적 비, 6:1, 10:1, 및 25:1을 이용하여, 제조자의 지침에 따라, ADCC Reporter Bioassay (Promega)를 이용하여 수행되었다. 간단히, 표적 세포는 10  $\mu$ g/ml에서 항체로 먼저 옵소닌화되었고, 그 이후 효과기 세포는 첨가되었고 5% CO<sub>2</sub>로 37°C에서 6 시간 동안 인큐베이션되었다. ADCC 활성은 루시페라제 검정 시약을 이용함으로써 정량화되었고, 플레이트는 루미노미터 (Bioteck)상에서 판독되었다. 검정에서 양성 대조군으로서 W02012/045752에서 개시된, CD33 항체, 클론 280-31-01(mut)는 포함되었고, 이는 잠재성 ADCC 활성을 갖는 것으로 나타났다. ADCC 검정으로부터 결과는 **도 7**에서 도시된다.

[0571] 두 HL60 세포 및 U937 세포 상에서 그리고 모두 3개 효과기:표적 비에서, 양성 대조군 항체는 ADCC를 유도하였다. AB-64.1 Fc 변이체 항체 중, 야생형 인간 IgG1 Fc만이 ADCC에서, 하지만 더 높은-발현 세포주, U937 상에서만, 더 높은 E:T 비에서만 임의의 실질적으로 상당한 증가를 유도하였고, 유도된 ADCC 수준은 2x 백그라운드 미 만이었다. 따라서, AB-64.1은 ADCC를 거의 유도하지 않는다.

#### 실시예 9: 상이한 Fc 변이체를 가진 CD33 항체의 CDC 활성

[0573] 이 실시예의 목적은 CD33-발현 세포 상에서 CDC (보체-의존성 세포독성)을 유도하기 위해 AB-64.1 항체의 Fc 변이체에 대하여 잠재력을 평가하는 것이었다. CDC는 이의 Fc 영역을 통해 보체를 효과적으로 결합 및 활성화시킬 수 있는 항체에 의해 옵소닌화되고 있는 표적에 의해 개시된다. 따라서 CDC를 유도하기 위한 항체의 능력은 이의 아이소타입에 의존적이다: 인간 IgG1 및 IgG1 SELF는 CDC 유도에서 일반적으로 적격이고, 반면에 IgG2 및 IgG1 LALAPS는 CDC 유도에서 일반적으로 더 약하다.

[0574] AB-64.1 항체의 5개 상이한 Fc 변이체: 야생형 인간 IgG1, 인간 IgG2, 인간 IgG1 SELF, 인간 IgG1 LALAPS, 및

인간 IgG1 N297A는 CDC를 유도하기 위한 잠재력에 대하여 평가되었다. CDC에 대한 잠재력은 CD33-발현 세포주, U937 상에서 보체 활성화, C3b 침착을 측정함으로써 시험되었다. 간단히, U937 세포는 빙상에 30 분 동안 CD33 또는 대조군 항체의 10  $\mu$ g/ml로 인큐베이션되었다. 풀링된 보체 인간 혈청 (Innovative Research)는 20%의 최종 농도에서 첨가되었고 세포는 37°C에서 2 시간 동안 인큐베이션되었다. 세포는 냉 FACS 버퍼 (PBS, 2% FBS, 2mM EDTA)로 1회 세정되었고 그 다음 Fc 블록 용액의 존재 하에서 빙상에 30 분 동안 항-C3b-APC 및 생존력 다이 (ThermoFisher, Cat# L34957)로 인큐베이션되었다. 세포는 냉 FACS 버퍼로 2회 세정되었고 그 다음 PBS내 4% 파라포름알데하이드로 고착되었다. 염색된 세포는 BD FACS Fortessa 세포측정기 (Becton Dickinson, San Jose, CA)에서 획득되었고 데이터는 FlowJo 소프트웨어 (Ashland OR)로 분석되었다. C3b 침착의 수준은 U937 세포 상에서 C3b의 MFI에 의해 결정되었고 침착은 대조군 항체로 처리된 세포로부터 샘플로 정상화되었다. 결과는 도 8에서 도시된다.

[0575] 놀랍게도, 시험된 AB-64.1 변이체 중, IgG1 N297A 아이소타입만이 대조군-처리된 샘플보다 상당히 증가된 보체 활성화를 유도하였다. IgG1도 IgG1 SELF 아이소타입도 백그라운드 수준 넘어 CDC 활성을 유도하지 않았다. 따라서, AB-64.1은 CDC를 거의 유도하지 않았다.

실시예 10: CD33 내재화 항체로 뇌 미세아교세포 상에서 CD33 수준의 하향조절

[0577] 이 실시예의 목적은 뇌내 미세아교세포에서 CD33의 수준을 감소시키기 위해 CD33 항체의 능력을 시험하는 것이다.

[0578] 인간 IgG2 Fc 상에서 AB-64.1.2 항체 (AB-64.1.2-huG2)는 생성되었고, 실시예 7에서 기재된, 뇌 미세아교세포에서 그리고 인간 CD33 유전자이식 마우스내 순환하는 세포에서 CD33을 하향조절하기 위한 이의 능력에 대하여 평가되었다. 이들 마우스는 또한 인간 시글렉-7에 대하여 유전자이식된다. 일 0에서, 마우스는 AB-64.1.2-huG2 (2 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 40 mg/kg) 또는 대조군 항체 (40 mg/kg)의 단일 용량 투여되었고, 일 1, 일 3, 일 6, 일 10, 일 14, 일 20, 및 일 28에서, 마우스는 희생되었고 혈액 및 뇌는 유동 세포분석법에 의한 분석을 위하여 채취되었다.

[0579] 뇌는 HBSS 속에 배치되었고 다운스 균질기로 기계적으로 해리되었고, 그 후 Percoll (GE Healthcare)는 30%까지 첨가되었다. 혈액은 70% Percoll 층상에 계층화되었고 30 분 동안 550g에서 원심분리되었다. 농축된 미세아교세포는 2 상의 계면으로부터 채취되었고, 그 다음 HBSS에서 세정되었고 Fc 블록의 존재 하에서 항-마우스 CD11b Pacific Blue (BioLegend), 항-마우스 CD45 PE-Cy7 (eBioscience), 항-인간 CD33 PE (eBioscience), 항-인간 시글렉-7 APC (BioLegend), 및 생존력 염료로 염색되었고, 그 다음 유동 세포분석법으로 분석되었다. 미세아교세포는 CD45<sup>int</sup> CD11b<sup>+</sup> 세포로서 통문되었다. 혈액은 희생의 시간에 혈관화된 튜브에서 수집되었고 4°C에 10 분 동안 2,000g에서 원심분리되었다. 세포 펠렛은 소용돌이에 의해 3mM EDTA를 가진 PBS에서 재현탁되었고, 그 후 적혈구는 빙상에 10 분 동안 1 mL ACK 버퍼로 용해되었고, 그 다음 10 분 동안 500g에서 원심분리되었다. 세포는 Fc 블록의 존재 하에서 항-마우스 CD11b Pacific Blue, 항-마우스 Gr1 PE-Cy7 (BioLegend), 항-마우스 Ly6G APC (BioLegend), 항-마우스 Ly6C AF488 (BioLegend), 항-인간 CD33 PE, 항-인간 시글렉-7 APC, 및 생존력 염료로 염색되었고, 유동 세포분석법으로 분석되었다. 중성구는 CD11b<sup>hi</sup> Ly6G<sup>+</sup> 세포로서 통문되었고, 단핵구는 Ly6C<sup>hi</sup> Ly6G<sup>-</sup> CD33<sup>+</sup> 세포로서 통문되었다. 결과는 도 9에서 도시된다.

[0580] 2 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 40 mg/kg으로 AB-64.1.2-huG2의 단일 용량의 투여는 복용 후 24 시간 (일 1) 이내 미세아교세포 상에서 CD33의 실질적인 감소를 초래하였다. 가장 심오한 효과는 10 mg/kg 및 40 mg/kg에서 관측되었고, 여기에서 미세아교세포 상에서 CD33의 수준은 일 1에서 거의 검출불가능하였다 (도 9A). 40 mg/kg 용량 그룹에서, CD33의 심오한 하향조절은 일 28까지 지속되었고, 반면에 10 mg/kg 그룹에서, 수용체 수준은 일 14까지 낮게 유지되었고, 그 다음 일 28까지 대조군 수준으로 되돌아왔다. 2 mg/kg의 복용은 CD33 발현의 감소를 초래하지만, 그 효과는 더 많은 용량에서보다 더 가볍고 더 일시적이었다. 항체는 임의의 용량 수준에서 미세아교세포 상의 인간 시글렉-7의 수준에 관해 효과가 없었다 (도 9B). 순환하는 중성구 상에서, 2 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 40 mg/kg으로 AB-64.1.2-huG2의 투여는 복용 1 일 후 대략 50%만큼 CD33의 하향조절을 초래하였다 (도 9C). 순환하는 단핵구 상에서, CD33 수준은 모두 3 복용 그룹에서 일 1에서 거의 완전히 제거되었다 (도 9D). 따라서, 순환하는 중성구 및 단핵구 상에서, 최대의 하향조절은 시험된 최저 용량, 2 mg/kg에서 관측되었다. 세포 유형 모두 상에서, CD33 수용체 수준은 40 mg/kg 그룹에서 일 28 내내 낮게 남아있었고, CD33 수준은 10 mg/kg 그룹에서 일 28까지 대조군 수준으로 되돌아왔고, CD33 하향조절은 2 mg/kg 그룹에서 더욱 일시적이었다. 따라서, 단핵구 및 중성구 상에서 CD33 하향조절의 내구성은 용량-반응 효과를 나타냈고 미세아교세포 상에

서 관측된 것과 유사하였다.

[0581] 이들 결과는 AB-64.1.2-huG2가 뇌내 미세아교세포 상에서 그리고 순환하는 CD33-발현 세포 상에서 모두 CD33 발현을 잠재적으로 감소시켰다는 것을 증명한다. 미세아교세포 상에서 최대의 CD33 하향조절이 10 mg/kg 용량에서 관측되었다는 관측은, 단지 약 0.1%의 순환하는 항체가 혈액-뇌 장벽을 교차하기 때문에, 예상 밖이었다 (Pudoslo, 등 PNAS 1994). 이들 결과는 CD33을 하향조절하기 위한 이 항체의 잠재성을 강조한다. 이 항체에 의한 CD33의 CD33 하향조절의 내구성은 또한, 10 mg/kg 또는 40 mg/kg으로 단일 용량 후, 미세아교세포, 단핵구, 및 중성구 상에서 CD33 수준이 적어도 14 또는 28 일, 각각 동안 회수되지 않았기 때문에, 놀라웠다. 대조로, 10 mg/kg으로, 친계 항체, AB-64.1로 처리된 이들 동일한 마우스에서, 순환하는 CD33<sup>+</sup> 세포 상에서 CD33 하향조절은 복용 후 6 일 미만 동안 지속되었다 (도 6A). 따라서, 친화도에 영향을 미치지 않았던, 추가의 아미노산 변형은 생체내 항체에 의한 CD33 하향조절의 내구성에 영향을 미치지 않을 수 있다.

[0582] 서열

[0583] 모든 폴리펩타이드 서열은 달리 언급되지 않는 한 N-말단 내지 C-말단 제시된다.

[0584] 친계 마우스 항체 중쇄 가변 영역:

[0585] EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVKLSHGKSLEWIGFIYPSNGITGYNQFKKNKATLTVNNSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARSTVDYFDYWGQGTTLTVSS (서열번호: 103)

[0586] 친계 마우스 항체 경쇄 가변 영역:

[0587] DIVLTQSPASLA VSLGQRATMSCRASQSVSTSTSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLN IHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLELK (서열번호: 104)

[0588] 수용체 모티프:

[0589] D/Ex0-2YxxL/IX6-8YxxL/I (서열번호: 165)

[0590] IgG2의 CH1 및 헌지 영역:

[0591] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP (서열번호: 166)

[0592] AB-64.1 huIgG1 전장 항체 서열:

[0593] 중쇄:

[0594] QVQLVQSGAEVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNGITGYAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDVDYFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYICNVNKKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 176)

[0595] QVQLVQSGAEVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNGITGYAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDVDYFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYICNVNKKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 197)

[0596] 경쇄:

[0597] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAQS VSTSTSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQHSWEIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCNNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 185)

[0598] AB-64.1.2 huIgG1 전장 항체 서열

[0599] 중쇄:

[0600] QVQLVQSGAEVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNRITGYAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDVD

YFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSVSSVTPSSSLGTQTYICNVNH  
KPSNTVKDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 177)

[0601] QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNRITGYAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDVD  
YFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSVSSVTPSSSLGTQTYICNVNH  
KPSNTVKDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 198)

경쇄:

[0603] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAQS VSTSTSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDVAVYYCQHSWEIPLTF  
GQGTKLEIKRTVAAPSFI FPPSDEQLKSGTASVVC LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 185)

[0604] AB-64.1.8 huIgG1 전장 항체 서열

중쇄:

[0606] QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNQITGYAQKFQGRATLTVDNSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDVD  
YFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSVSSVTPSSSLGTQTYICNVNH  
KPSNTVKDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 178)

[0607] QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNQITGYAQKFQGRATLTVDNSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDVD  
YFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSVSSVTPSSSLGTQTYICNVNH  
KPSNTVKDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVCVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 199)

경쇄:

[0609] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAQS VSTSTSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDVAVYYCQHSWEIPLTF  
GQGTKLEIKRTVAAPSFI FPPSDEQLKSGTASVVC LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 185)

[0610] AB-64.1 huIgG2 전장 항체 서열

중쇄:

[0612] QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNGITGYAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDVD  
YFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSVSSVTPSSNFGTQTYTCNDH  
KPSNTVKDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVH  
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 179)

[0613] QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNGITGYAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDVD  
YFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSVSSVTPSSNFGTQTYTCNDH  
KPSNTVKDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVH  
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT  
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 200)

경쇄:

[0615] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAQS VSTSTSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDVAVYYCQHSWEIPLTF  
GQGTKLEIKRTVAAPSFI FPPSDEQLKSGTASVVC LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQG

LSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 185)

[0616] AB-64.1.2 huIgG2 전장 항체 서열

중쇄:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNRITGYAQKFQGRATLTVNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVDV  
YFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPSSNFGTQTYTCNV  
KPSNTKVDKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTV  
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLT  
DKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 180)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNRITGYAQKFQGRATLTVNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVDV  
YFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPSSNFGTQTYTCNV  
KPSNTKVDKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTV  
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLT  
DKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 201)

경쇄:

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAQSqvSTSTSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDVAVYYCQHSWEIPLTF  
GQGTKEIKRTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTSKADYEHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 185)

[0619] AB-64.1.8 huIgG2 전장 항체 서열

중쇄:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNQITGYAQKFQGRATLTVNSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVDV  
YFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPSSNFGTQTYTCNV  
KPSNTKVDKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTV  
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLT  
DKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 181)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNQITGYAQKFQGRATLTVNSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVDV  
YFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPSSNFGTQTYTCNV  
KPSNTKVDKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTV  
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLT  
DKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 202)

경쇄:

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAQSqvSTSTSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDVAVYYCQHSWEIPLTF  
GQGTKEIKRTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTSKADYEHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFNRGEC (서열번호: 185)

[0620] AB-64.1.8 huIgG2 전장 항체 서열

중쇄:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNGITGYAQKFQGRATLTVNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVDV  
YFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNH  
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPEAAGGGSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 182)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNGITGYAQKFQGRATLTVNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVDV  
YFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNH  
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPEAAGGGSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYS

KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 203)

[0632] 경쇄:

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAQSqvSTSTSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDAVYYCQHSWEIPLTF  
GQGTKEIKRTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDVDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFRGEC (서열번호: 185)

[0634] AB-64.1.2 huIgG1 LALAPS 전장 항체 서열

[0635] 중쇄:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNRTGYAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVD  
YFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNH  
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGGSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 183)

[0637] QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNRTGYAQKFQGRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVD  
YFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNH  
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGGSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 204)

[0638] 경쇄:

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAQSqvSTSTSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDAVYYCQHSWEIPLTF  
GQGTKEIKRTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDVDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFRGEC (서열번호: 185)

[0640] AB-64.1.8 huIgG1 LALAPS 전장 항체 서열

[0641] 중쇄:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNQITGYAQKFQGRATLTVNSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVD  
YFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNH  
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGGSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 184)

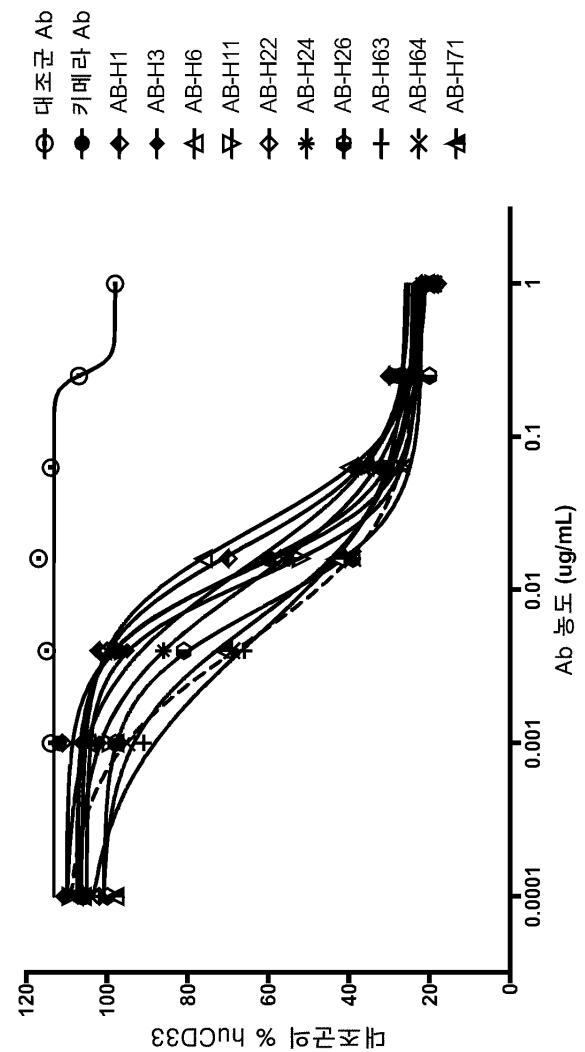
[0643] QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWVRQAPGQGLEWIGFIYPSNQITGYAQKFQGRATLTVNSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVD  
YFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNH  
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGGSVFLFPPKPKDLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 205)

[0644] 경쇄:

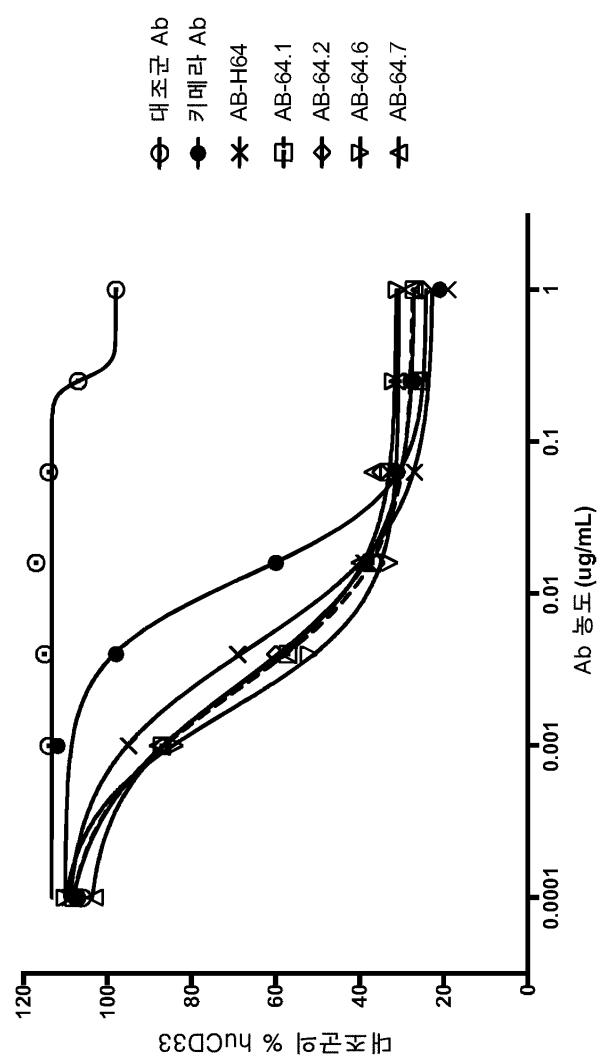
DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAQSqvSTSTSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDAVYYCQHSWEIPLTF  
GQGTKEIKRTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDVDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFRGEC (서열번호: 185)

## 도면

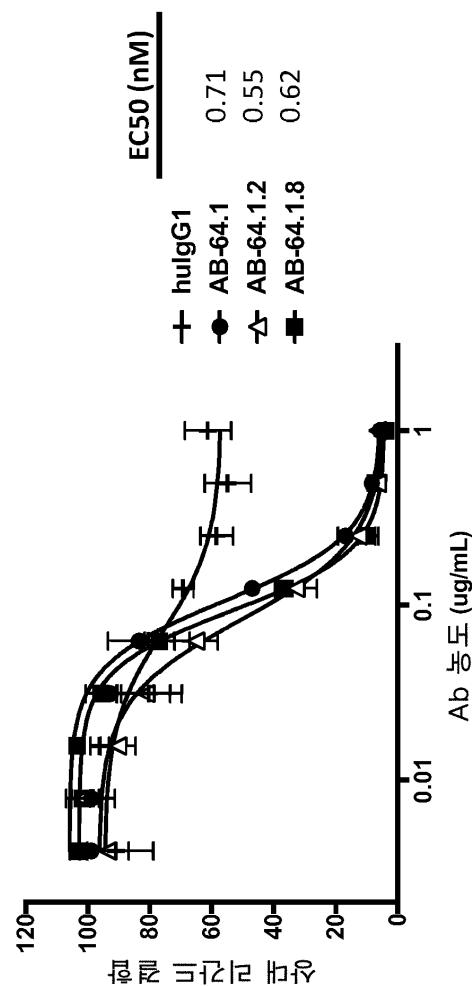
## 도면 1



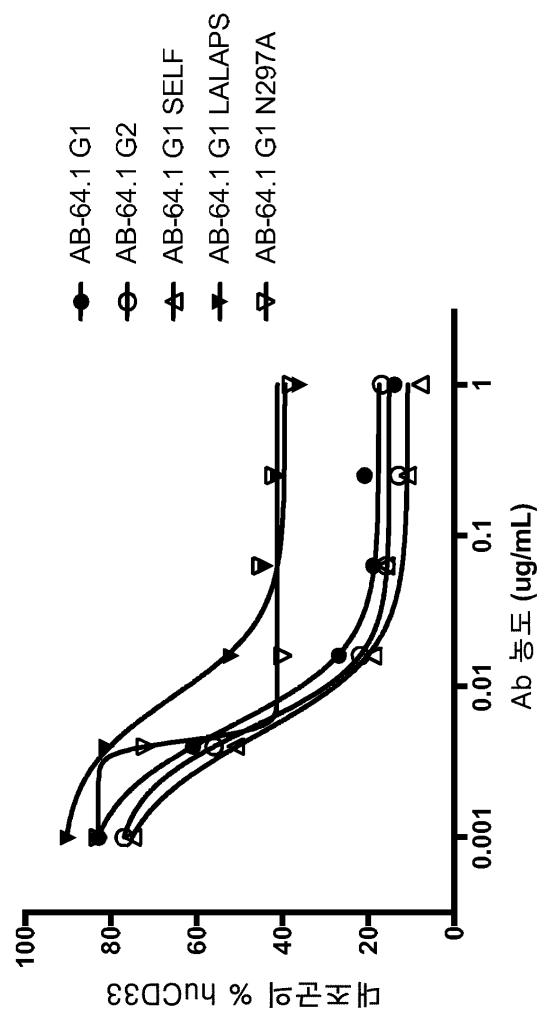
도면2



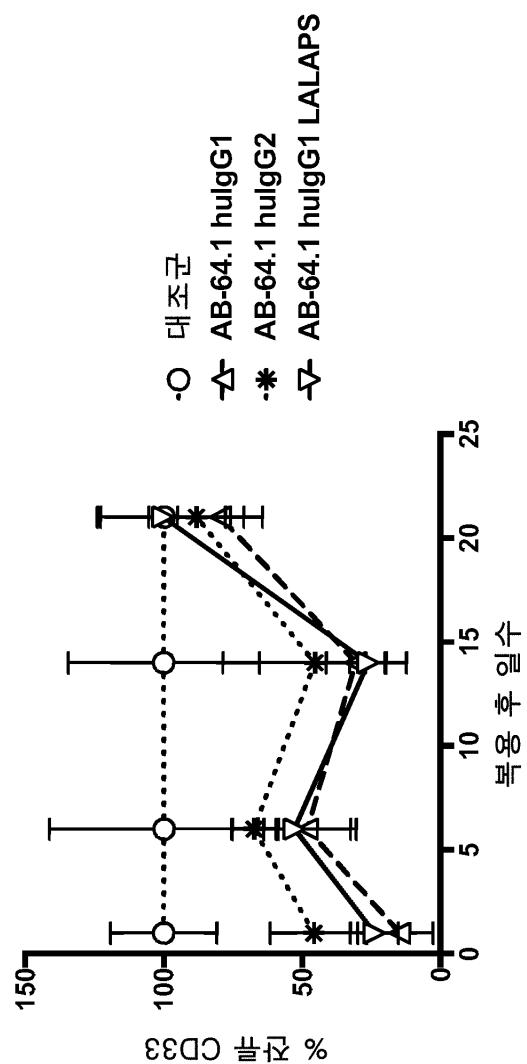
도면3



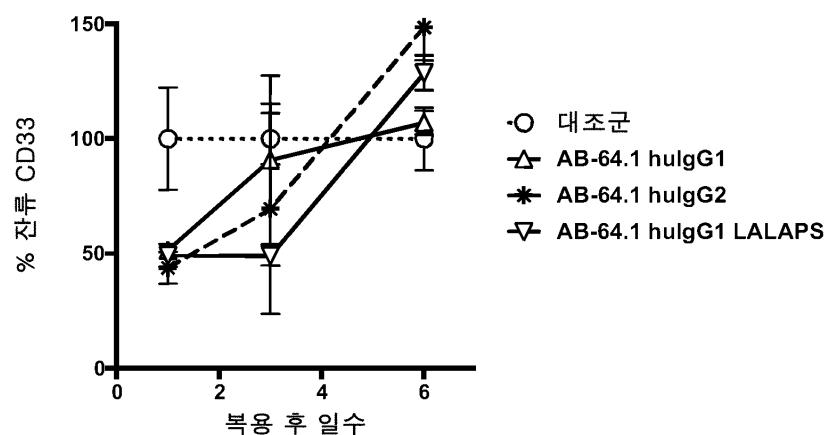
도면4



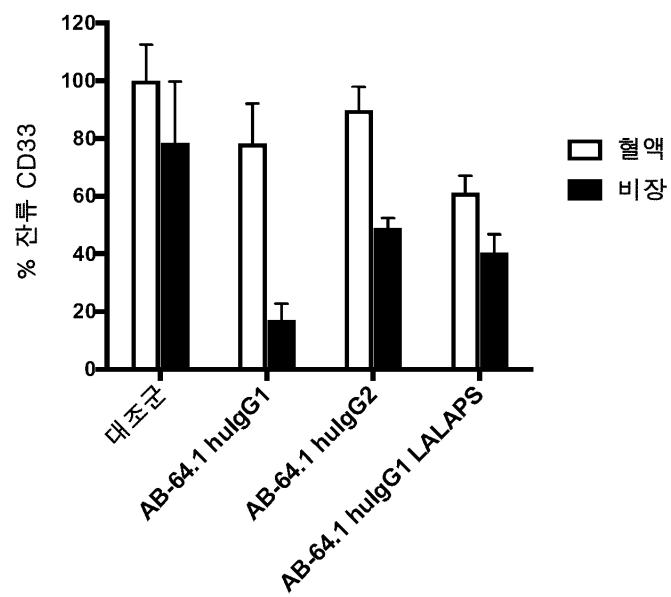
도면5



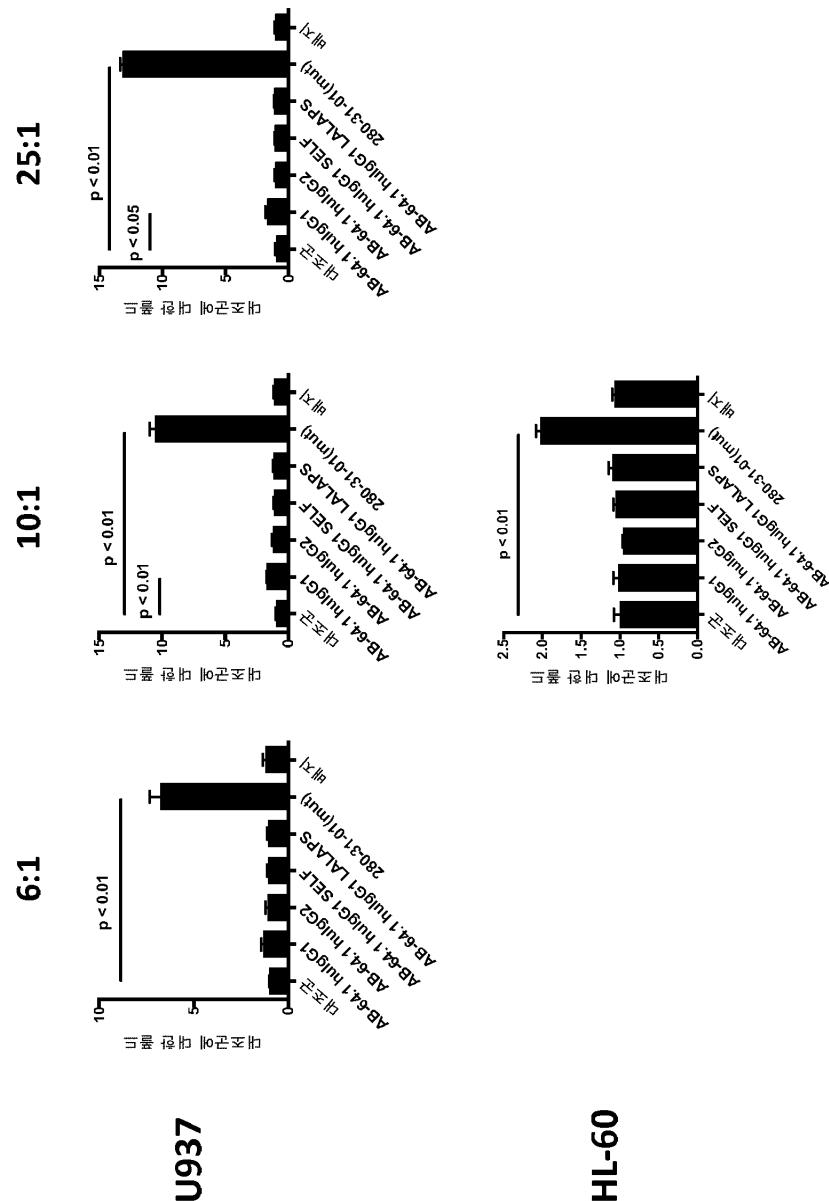
도면6a



도면 6b



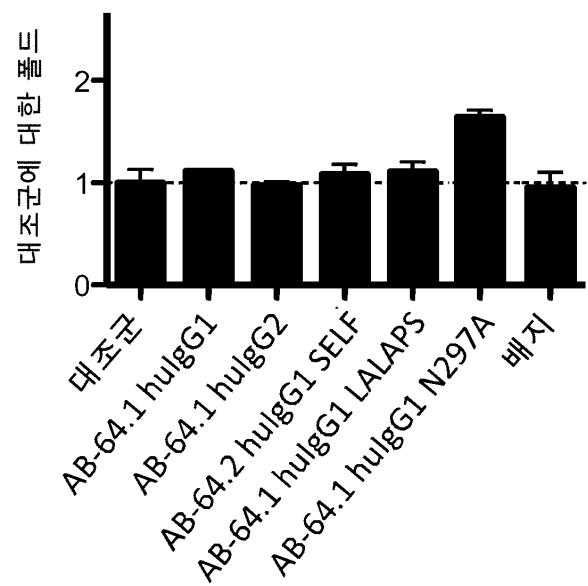
## 도면7



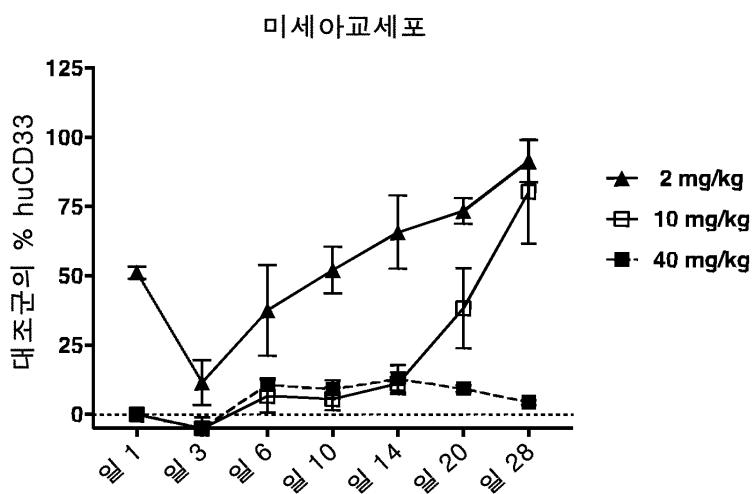
HL-60

U937

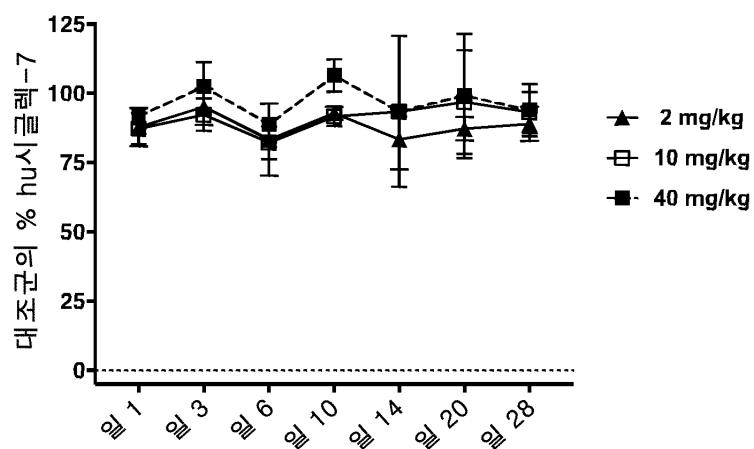
도면8



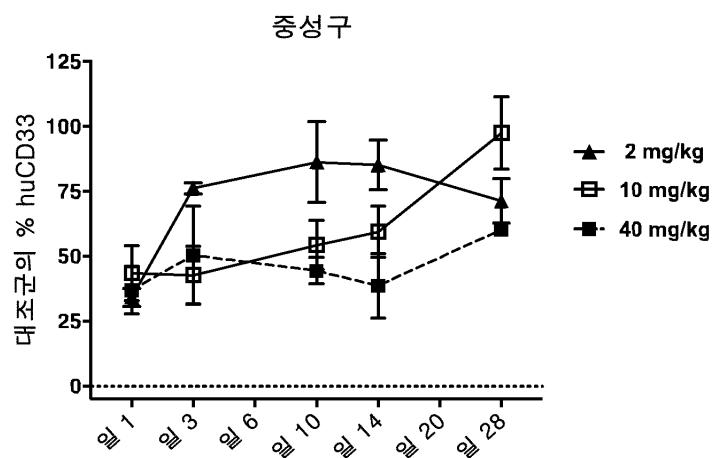
도면9a



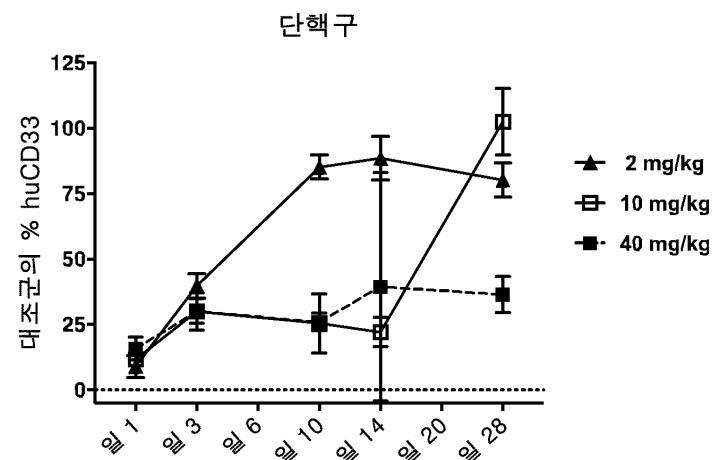
도면9b



## 도면9c



## 도면9d



## 서 열 목 록

- <110> ALECTOR LLC  
 CULP, Patricia  
 LAM, Helen  
 ROSENTHAL, Arnon  
 LEE, Seung-Joo  
 NIELSON, Nels P.  
 PEJCHAL, Robert
- <120> ANTI-CD33 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF
- <130> 73502-20017.40
- <150> US 62/667,388
- <151> 2018-05-04
- <150> US 62/541,024
- <151> 2017-08-03

<160> 205  
 <170> KoPatent in Version 3.0  
 <210> 1  
 <211> 364  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 1

Met Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala

1 5 10 15

Met Asp Pro Asn Phe Trp Leu Gln Val Gln Glu Ser Val Thr Val Gln

20 25 30

Glu Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Thr Phe Phe His Pro Ile Pro

35 40 45

Tyr Tyr Asp Lys Asn Ser Pro Val His Gly Tyr Trp Phe Arg Glu Gly

50 55 60

Ala Ile Ile Ser Arg Asp Ser Pro Val Ala Thr Asn Lys Leu Asp Gln

65 70 75 80

Glu Val Gln Glu Glu Thr Gln Gly Arg Phe Arg Leu Leu Gly Asp Pro

85 90 95

Ser Arg Asn Asn Cys Ser Leu Ser Ile Val Asp Ala Arg Arg Arg Asp

100 105 110

Asn Gly Ser Tyr Phe Phe Arg Met Glu Arg Gly Ser Thr Lys Tyr Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Thr Cys Ser Val Ser Trp Ala Cys Glu Gln Gly Thr Pro Pro Ile

165 170 175

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

180 185 190

His Ser Ser Val Leu Ile Ile Thr Pro Arg Pro Gln Asp His Gly Thr

195 200 205

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

210 215 220

Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Thr Tyr Val Pro Gln Asn Pro Thr Thr

225 230 235 240

Gly Ile Phe Pro Gly Asp Gly Ser Gly Lys Gln Glu Thr Arg Ala Gly

245 250 255

Val Val His Gly Ala Ile Gly Gly Ala Gly Val Thr Ala Leu Leu Ala

260 265 270

Leu Cys Leu Cys Leu Ile Phe Phe Ile Val Lys Thr His Arg Arg Lys

275 280 285

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

290 295 300

Ser Ala Ser Pro Lys His Gln Lys Lys Ser Lys Leu His Gly Pro Thr

305 310 315 320

Glu Thr Ser Ser Cys Ser Gly Ala Ala Pro Thr Val Glu Met Asp Glu

325 330 335

Glu Leu His Tyr Ala Ser Leu Asn Phe His Gly Met Asn Pro Ser Lys

340 345 350

Asp Thr Ser Thr Glu Tyr Ser Glu Val Arg Thr Gln

355 360

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 2

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

20 25

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 3

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

20 25

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 4

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser

20 25

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 5

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

1 5 10

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 39

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 6

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr  
 20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35  
 <210> 7  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 7

Tyr Ala Gln Asp Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr  
 20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35  
 <210> 8  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 8

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr  
 20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35  
 <210> 9  
 <211> 39  
 <212> PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 9

Ser Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 39

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 39

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35  
 <210> 12  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 12  
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr  
 20 25 30  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35  
 <210> 13  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 13  
 Tyr Ala Glu Lys Phe Glu Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr  
 20 25 30  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35  
 <210> 14  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 14  
 Tyr Ala Gln Lys Phe Phe Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser

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

20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35

<210> 15

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln His Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35

<210> 17

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

&lt;400&gt; 17

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln Ser  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr  
 20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 39

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 18

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt;

&gt; 39

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 19

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 20

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 21

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 22

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 23

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 24

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 25

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 26

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asp Cys

20

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 27

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

1 5 10 15

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt;

&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 28

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

1 5 10 15

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 29

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 30

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys

|       |                     |    |    |
|-------|---------------------|----|----|
|       | 20                  | 25 | 30 |
| <210> | 31                  |    |    |
| <211> | 32                  |    |    |
| <212> | PRT                 |    |    |
| <213> | Artificial Sequence |    |    |
| <220> |                     |    |    |
| <223> | Synthetic Construct |    |    |
| <400> | 31                  |    |    |

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1 5 10 15

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

|            |                     |
|------------|---------------------|
| <210>      | 32                  |
| <211>      | 10                  |
| <212>      | PRT                 |
| <213>      | Artificial Sequence |
| <220><223> | Synthetic Construct |
| <400>      | 32                  |

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

|       |    |    |
|-------|----|----|
| 1     | 5  | 10 |
| <210> | 33 |    |

|            |                     |
|------------|---------------------|
| <211>      | 10                  |
| <212>      | PRT                 |
| <213>      | Artificial Sequence |
| <220><223> | Synthetic Construct |
| <400>      | 33                  |

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Glu

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

|            |                     |
|------------|---------------------|
| <210>      | 34                  |
| <211>      | 117                 |
| <212>      | PRT                 |
| <213>      | Artificial Sequence |
| <220><223> | Synthetic Construct |
| <400>      | 34                  |

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 Ala Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30  
 Asn Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Asp Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 35  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 35

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 Ala Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 36

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

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 Asp Tyr

20 25 30

Asn Tyr His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 37

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 Asp Tyr

20 25 30

Asn Tyr His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Asp Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 38

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 Asp Tyr

20 25 30

Asn Tyr His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 39  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 39  
 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 Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Ser Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 40  
 <211> 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 40

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 Asp Tyr

20 25 30

Asn Tyr His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 41

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 42  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 42  
 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 Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

<210> 43  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 43

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 Val Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Tyr His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 44  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 44

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 Ala Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 45  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 45

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 Glu Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 46  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 46

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 Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ala Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Asp  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 47  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 47

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 Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 48  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 48  
 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 Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 49

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 49

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 Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 50

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

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 Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 51  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 51

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 Tyr Thr His Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 52  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 52  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 53  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

115  
 <210> 55  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 55  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Phe Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 56  
 <211> 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 57

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln His Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 58  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 58  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser

<210> 59  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 60  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Val Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 61  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <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 Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 62

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 62

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

100

105

110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 63

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 63

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

1

5

10

15

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

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 64  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 64  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

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

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 65

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 66

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 66

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

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

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

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

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

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 67

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 67

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

1 5 10 15

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

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

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

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

115  
 <210> 68  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 68  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Arg Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 69  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

115  
 <210> 71  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 71  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Val Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 72  
 <211> 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 73

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ser Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 74  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 74  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser

<210> 75  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 75

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 76  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 77  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 77

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

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp  
 85 90 95  
 Glu Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 <210> 78

&lt;211

&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp  
 85 90 95  
 Glu Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 <210> 80  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 80  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp  
 85 90 95  
 Glu Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 <210> 81  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct

&lt;400&gt; 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ala Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

<210> 83

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

<210> 84

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Construct

<400> 84

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

1 5 10 15

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

|                                                                 |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|
| 20                                                              | 25 | 30 |
| Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro |    |    |
| 35                                                              | 40 | 45 |
| Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Val Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser |    |    |
| 50                                                              | 55 | 60 |

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

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 85

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

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

|                                                                 |     |     |  |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp |     |     |  |
| 85                                                              | 90  | 95  |  |
| Glu Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys     |     |     |  |
| 100                                                             | 105 | 110 |  |
| <210> 86                                                        |     |     |  |

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

<210> 87

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

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

<210> 88  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| <400> 88                                                        |    |    |    |
| Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |    |    |    |
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ser |    |    |    |
| 20                                                              | 25 | 30 |    |
| Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |    |    |    |
| 35                                                              | 40 | 45 |    |
| Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Phe Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp |    |    |    |

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

<210> 89  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223>  
 > Synthetic Construct

&lt;400&gt; 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

&lt;210&gt; 90

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| <210> 91                                                        |     |     |
| <211> 111                                                       |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |     |     |
| <220><223> Synthetic Construct                                  |     |     |
| <400> 91                                                        |     |     |
| Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |     |     |
| 1                                                               | 5   | 10  |
| Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ser |     |     |
| 20                                                              | 25  | 30  |
| Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |
| Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Ala Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| <210> 92                                                        |     |     |
| <211> 111                                                       |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |     |     |
| <220><223> Synthetic Construct                                  |     |     |
| <400> 92                                                        |     |     |
| Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |     |     |
| 1                                                               | 5   | 10  |
| Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser |     |     |
| 20                                                              | 25  | 30  |

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

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

<210> 93

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 93

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

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

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

|    |    |    |
|----|----|----|
| 20 | 25 | 30 |
|----|----|----|

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

|    |    |    |
|----|----|----|
| 35 | 40 | 45 |
|----|----|----|

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

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

<210> 94

<211> 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 95

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val His Thr Ser

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

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

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

<210> 96

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 96

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

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

20 25 30  
 Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

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

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

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

100 105 110

<210> 97

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Glu Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

<210> 98

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

<210> 99

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Construct

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

<210> 100

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 101

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 101

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

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 102

<211> 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

&lt;210&gt; 103

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Lys Leu Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

|                                                                 |                     |     |    |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-----|----|
| 65                                                              | 70                  | 75  | 80 |
| Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys |                     |     |    |
| 85                                                              | 90                  | 95  |    |
| Ala Arg Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr |                     |     |    |
| 100                                                             | 105                 | 110 |    |
| Leu Thr Val Ser Ser                                             |                     |     |    |
| 115                                                             |                     |     |    |
| <210>                                                           | 104                 |     |    |
| <211>                                                           | 111                 |     |    |
| <212>                                                           |                     |     |    |
| PRT                                                             |                     |     |    |
| <213>                                                           | Mus musculus        |     |    |
| <400>                                                           | 104                 |     |    |
| Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |                     |     |    |
| 1                                                               | 5                   | 10  | 15 |
| Gln Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser |                     |     |    |
| 20                                                              | 25                  | 30  |    |
| Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |                     |     |    |
| 35                                                              | 40                  | 45  |    |
| Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala |                     |     |    |
| 50                                                              | 55                  | 60  |    |
| Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His |                     |     |    |
| 65                                                              | 70                  | 75  | 80 |
| Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp |                     |     |    |
| 85                                                              | 90                  | 95  |    |
| Glu Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys     |                     |     |    |
| 100                                                             | 105                 | 110 |    |
| <210>                                                           | 105                 |     |    |
| <211>                                                           | 10                  |     |    |
| <212>                                                           | PRT                 |     |    |
| <213>                                                           | Artificial Sequence |     |    |
| <220><223>                                                      | Synthetic Construct |     |    |
| <400>                                                           | 105                 |     |    |

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Leu His

|            | 1                   | 5 | 10 |
|------------|---------------------|---|----|
| <210>      | 106                 |   |    |
| <211>      | 10                  |   |    |
| <212>      | PRT                 |   |    |
| <213>      | Artificial Sequence |   |    |
| <220><223> | Synthetic Construct |   |    |
| <400>      | 106                 |   |    |

Gly Ala Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Phe His

|            | 1                   | 5 | 10 |
|------------|---------------------|---|----|
| <210>      | 107                 |   |    |
| <211>      | 10                  |   |    |
| <212>      | PRT                 |   |    |
| <213>      | Artificial Sequence |   |    |
| <220><223> | Synthetic Construct |   |    |
| <400>      | 107                 |   |    |

Gly Ala Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Tyr His

|       | 1                   | 5 | 10 |
|-------|---------------------|---|----|
| <210> | 108                 |   |    |
| <211> | 10                  |   |    |
| <212> | PRT                 |   |    |
| <213> | Artificial Sequence |   |    |

<220><223> Synthetic Construct

<400> 108

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Tyr His

|            | 1                   | 5 | 10 |
|------------|---------------------|---|----|
| <210>      | 109                 |   |    |
| <211>      | 10                  |   |    |
| <212>      | PRT                 |   |    |
| <213>      | Artificial Sequence |   |    |
| <220><223> | Synthetic Construct |   |    |
| <400>      | 109                 |   |    |

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Asn His

1 5 10

<210> 110  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 110

Gly Val Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Tyr His

1 5 10

<210> 111  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 111

Gly Tyr Ala Phe Thr Asp Tyr Asn Leu His

1 5 10

<210> 112  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 112

Gly Tyr Thr Glu Thr Asp Tyr Asn Leu His

1 5 10

<210> 113  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 113

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Phe His

1 5 10

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 114

Gly Tyr Thr His Thr Asp Tyr Asn Leu His

1 5 10

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 115

Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly

1 5 10

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 116

Phe Ile Tyr Pro Ala Asn Gly Ile Thr Gly

1 5 10

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 117

Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Arg Gly

1 5 10

<210> 118

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 118

Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Thr Gly

1 5 10

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 119

Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Arg Ile Thr Gly

1 5 10

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 120

Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Val Ile Thr Gly

1 5 10

<210> 121

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 121

Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 122

Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 123

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 123

Ser Phe Val Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 124

Ser Ser Val Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 125

Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Asp

1 5

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 126

Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 127

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 127

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser Thr Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400

> 128

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

1 5 10 15

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 129

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Ser Thr Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 130

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ser Thr Tyr Ser Tyr Met His

|            | 1                   | 5 | 10 | 15 |
|------------|---------------------|---|----|----|
| <210>      | 131                 |   |    |    |
| <211>      | 15                  |   |    |    |
| <212>      | PRT                 |   |    |    |
| <213>      | Artificial Sequence |   |    |    |
| <220><223> | Synthetic Construct |   |    |    |
| <400>      | 131                 |   |    |    |

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ser Thr Tyr Ser Tyr Met His

|            | 1                   | 5 | 10 | 15 |
|------------|---------------------|---|----|----|
| <210>      | 132                 |   |    |    |
| <211>      | 15                  |   |    |    |
| <212>      | PRT                 |   |    |    |
| <213>      | Artificial Sequence |   |    |    |
| <220><223> | Synthetic Construct |   |    |    |
| <400>      | 132                 |   |    |    |

Arg Ala Ser Gln Ser Val His Thr Ser Thr Tyr Ser Tyr Met His

|            | 1                   | 5 | 10 | 15 |
|------------|---------------------|---|----|----|
| <210>      | 133                 |   |    |    |
| <211>      | 15                  |   |    |    |
| <212>      | PRT                 |   |    |    |
| <213>      | Artificial Sequence |   |    |    |
| <220><223> | Synthetic Construct |   |    |    |
| <400>      | 133                 |   |    |    |

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

|            | 1                   | 5 | 10 | 15 |
|------------|---------------------|---|----|----|
| <210>      | 134                 |   |    |    |
| <211>      | 15                  |   |    |    |
| <212>      | PRT                 |   |    |    |
| <213>      | Artificial Sequence |   |    |    |
| <220><223> | Synthetic Construct |   |    |    |
| <400>      | 134                 |   |    |    |

Arg Val Ser Gln Asp Val Ser Thr Ser Thr Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15  
 <210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 135

Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 136

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 136

Tyr Val Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 137

Tyr Ala Ser Ala Leu Glu Ser

1 5

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 138

Tyr Ala Ser Asn Leu Gly Ser

1 5

<210> 139  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 139

Tyr Ala Val Asn Leu Glu Ser

1 5  
 <210> 140  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 140

Tyr Ala Phe Asn Leu Glu Ser

1 5  
 <210> 141  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 141

Tyr Ala Ser Tyr Leu Glu Ser

1 5  
 <210> 142  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 142

Tyr Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5  
 <210> 143  
 <211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400>

> 143

Tyr Glu Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 144

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 144

Tyr Ala Ser Phe Leu Glu Ser

1 5

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 145

Tyr Ala Ser Asn Leu Asn Ser

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 146

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 147

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Leu Glu

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 148

Glu His Ser Trp Glu Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 149

Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 150

Gln His Ser Trp Ala Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

&lt;

400&gt; 151

Gln His Ser Glu Glu Ile Pro Leu Thr

1 5

&lt;210&gt; 152

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (2)

&lt;223&gt; Xaa = Tyr, Ala, or Val

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (3)

&lt;223&gt; Xaa = Thr or Ala

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (4)

&lt;223&gt; Xaa = Phe, Glu, or His

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (9)

&lt;223&gt; Xaa = Leu, Phe, Tyr, or Asn

&lt;400&gt; 152

Gly Xaa Xaa Xaa Thr Asp Tyr Asn Xaa His

1 5 10

&lt;210&gt; 153

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (5)

&lt;223&gt; Xaa = Ser or Ala

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (7)

<223> Xaa = Gly, Gln, Arg, or Val

<220><221> VARIANT

<222> (9)

<223> Xaa = Thr or Arg

<400> 153

Phe Ile Tyr Pro Xaa Asn Xaa Ile Xaa Gly

1 5 10

<210> 154

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = Thr, Asp, Phe, or Ser

<220><221> VARIANT

<222> (8)

<223> Xaa = Tyr, Asp, or Leu

<400> 154

Ser Xaa Val Asp Tyr Phe Asp Xaa

1 5

<210> 155

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)

<223> Xaa = Arg or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = Ala, Gly, or Val

<220><221> VARIANT

<222> (5)

<223> Xaa = Ser or Asp

<220><221> VARIANT

<222> (7)

<223> Xaa = Ser, Gly, or His

<220><221> VARIANT

<222> (8)

<223> Xaa = Thr or Ala

<400> 155

Xaa Xaa Ser Gln Xaa Val Xaa Xaa Ser Thr Tyr Ser Tyr Met His

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

<210> 156

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = Ala, Val, or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (3)

<223> Xaa = Ser, Val, or Phe

<220><221> VARIANT

<222> (4)

<223> Xaa = Asn, Ala, Tyr, or Phe

<220><221> VARIANT

<222> (5)

<223> Xaa = Leu or Val

<220><221> VARIANT

<222> (6)

<223> Xaa = Glu, Gly, or Asn

<400> 156

Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser

|   |   |
|---|---|
| 1 | 5 |
|---|---|

<210> 157  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (1)

<223> Xaa = Gln or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (4)

<223> Xaa = Trp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (5)

<223> Xaa = Glu or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (6)

<223> Xaa = Ile or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (9)

<223> Xaa = Thr or Glu

<400> 157

Xaa His Ser Xaa Xaa Xaa Pro Leu Xaa

1 5

<210> 158

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (16)

<223> Xaa = Ala or Ser

<220><221> VARIANT

<222> (20)

<223> Xaa = Val or Ile

<400> 158

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser

20 25

<210> 159

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)

<223> Xaa = Tyr or Ser

<220

><221> VARIANT

<222> (3)

<223> Xaa = Gln or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (4)

<223> Xaa = Lys or Asp

<220><221> VARIANT

<222> (5)

<223> Xaa = Phe or Asp

<220><221> VARIANT

<222> (6)

<223> Xaa = Gln, Phe, Glu, or Thr

<220><221> VARIANT

<222> (7)

<223> Xaa = Gly, Asp, or His

<220><221> VARIANT

<222> (9)

<223> Xaa = Val or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (11)

<223> Xaa = Met or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (15)

<223> Xaa = Thr, Asn, or Gln

<220><221> VARIANT

<222> (16)

<223> Xaa = Ser or Pro

<220><221> VARIANT

<222> (17)

<223> Xaa = Thr or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (20)

<223> Xaa = Val or Ala

<400> 159

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Thr Xaa Thr Val Asp Xaa Xaa

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Xaa Ser Thr Xaa Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

|    |    |    |
|----|----|----|
| 20 | 25 | 30 |
|----|----|----|

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

35

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (7)

<223> Xaa = Val or Leu

<400> 160

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Xaa Thr Val Ser Ser

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 161

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)

<223> Xaa = Asp or Gly

<220><221> VARIANT

<222> (3)

<223> Xaa = Gln or Val

<220><221> VARIANT

<222> (4)

<223> Xaa = Met or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (9)

<223> Xaa = Ser or Asp

<220><221> VARIANT

<222> (12)

<223> Xaa = Ser, Pro, or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (13)

<223> Xaa = Ala or Val

<220><221> VARIANT

<222> (15)

<223> Xaa = Val or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (17)

<223> Xaa = Asp or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (19)

<223> Xaa = Val or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (22)

<223> Xaa = Thr, Asn, or Asp

&lt;400&gt; 161

Xaa Ile Xaa Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Xaa Xaa Ser Xaa Gly

1 5 10 15

Xaa Arg Xaa Thr Ile Xaa Cys

20

&lt;210&gt; 162

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (8)

&lt;223&gt; Xaa = Lys or Gln

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (9)

&lt;223&gt; Xaa = Ala or Pro

&lt;400&gt; 162

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

1 5 10 15

&lt;210&gt; 163

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (4)

&lt;223&gt; Xaa = Ser or Asp

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (24)

&lt;223&gt; Xaa = Pro or Ala

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (27)

&lt;223&gt; Xaa = Phe, Leu, or Val

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (29)

&lt;223&gt; Xaa = Thr or Val

&lt;400&gt; 163

Gly Val Pro Xaa Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys

20 25 30

&lt;210&gt; 164

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (10)

&lt;223&gt; Xaa = Lys or Glu

&lt;400&gt; 164

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Xaa

1 5 10

&lt;210&gt; 165

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (1)

&lt;223&gt; Xaa = Asp or Glu

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (2)..(3)

&lt;223&gt; Xaa = Any Amino Acid and up to 2 of them can be present or absent

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; (5)..(6)

&lt;223&gt; Xaa = Any Amino Acid

&lt;220&gt;&lt;221&gt; VARIANT

<222> (7)

<223> Xaa = Leu or Ile

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Xaa = Any Amino Acid and up to 2 can be present or absent

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(18)

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220><221> VARIANT

<222> (19)

<223> Xaa = Leu or Ile

<400> 165

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Tyr

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Xaa Xaa Xaa

<210> 166

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 166

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

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

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

|    |    |    |
|----|----|----|
| 20 | 25 | 30 |
|----|----|----|

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

|    |    |    |
|----|----|----|
| 35 | 40 | 45 |
|----|----|----|

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

|    |    |    |
|----|----|----|
| 50 | 55 | 60 |
|----|----|----|

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| 65 | 70 | 75 | 80 |
|----|----|----|----|

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

100 105 110

<210> 167

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 167

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Lys Leu Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 168

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 168

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

1 5 10 15

<210> 169

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (4)

<223> Xaa = Gln or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (8)

<223> Xaa = Lys or Gln

<220><221> VARIANT

<222> (9)

<223> Xaa = Ala or Pro

<400> 169

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

1 5 10 15

<210> 170

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 170

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 171  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 171

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 Asp Tyr

20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 <210> 172  
 <211> 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 172

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 173

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Lys Ala Thr Leu 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 174  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 174

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

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ser Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu 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 Ser Thr Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 175

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 175

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 176

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 176

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

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

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 177  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 177  
  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Arg Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |
| Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn |     |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |     |
| Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser |     |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 | 400 |
| Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg |     |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |     |
| Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu |     |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |     |
| His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys     |     |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |     |
| <210> 178                                                       |     |     |     |
| <211> 447                                                       |     |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |     |     |     |
| <220><223> Synthetic Construct                                  |     |     |     |
| <400> 178                                                       |     |     |     |
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |     |     |     |
| 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr |     |     |     |
| 20                                                              | 25  | 30  |     |
| Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |     |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |     |

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |
| Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn |     |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |     |
| Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser |     |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 | 400 |
| Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg |     |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |     |
| Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu |     |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |     |
| His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys     |     |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |     |
| <210> 179                                                       |     |     |     |
| <211> 443                                                       |     |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |     |
| <213> Artificial Sequence                                       |     |     |     |
| <220><223> Synthetic Construct                                  |     |     |     |
| <400> 179                                                       |     |     |     |
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |     |     |     |
| 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr |     |     |     |
| 20                                                              | 25  | 30  |     |
| Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |     |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |     |
| Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe |     |     |     |

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Ala Arg Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| 160                                                             |     |     |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |
| 165                    170                    175               |     |     |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| 240                                                             |     |     |
| Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

325 330 335

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

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 180

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

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

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305                    310                    315                    320  
 Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 325                    330                    335  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340                    345                    350  
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 355                    360                    365  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 370                    375                    380  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 385                    390                    395                    400  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 405                    410                    415  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 420                    425                    430  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435                    440  
 <210>    181  
 <211>    443  
 <212>    PRT  
 <213>    Artificial Sequence  
 <220><223>    Synthetic Construct  
 <400>    181  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20                    25                    30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35                    40                    45  
 Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50                    55                    60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |     |
| 165                    170                    175               |     |     |     |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 325 330 335  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
 340 345 350  
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 355 360 365  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 385 390 395 400  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 405 410 415  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 420 425 430  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440  
 <210> 182  
 <211> 447  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 182  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 183

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 184

<211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 184  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125

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

195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

|                                                                 |                     |     |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-----|
| 340                                                             | 345                 | 350 |
| Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu |                     |     |
| 355                                                             | 360                 | 365 |
| Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn |                     |     |
| 370                                                             | 375                 | 380 |
| Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser |                     |     |
| 385                                                             | 390                 | 395 |
| Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg |                     |     |
| 405                                                             | 410                 | 415 |
| Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu |                     |     |
| 420                                                             | 425                 | 430 |
| His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys     |                     |     |
| 435                                                             | 440                 | 445 |
| <210>                                                           | 185                 |     |
| <211>                                                           | 218                 |     |
| <212>                                                           | PRT                 |     |
| <213>                                                           | Artificial Sequence |     |
| <220><223>                                                      | Synthetic Construct |     |
| <400>                                                           | 185                 |     |
| Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |                     |     |
| 1                                                               | 5                   | 10  |
| Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser |                     |     |
| 20                                                              | 25                  | 30  |
| Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |                     |     |
| 35                                                              | 40                  | 45  |
| Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp |                     |     |
| 50                                                              | 55                  | 60  |
| Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser |                     |     |
| 65                                                              | 70                  | 75  |
| Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp |                     |     |
| 85                                                              | 90                  | 95  |
| Glu Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg |                     |     |

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

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

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| 210                            | 215 |
| <210> 186                      |     |
| <211> 10                       |     |
| <212> PRT                      |     |
| <213> Artificial Sequence      |     |
| <220><223> Synthetic Construct |     |
| <220><221> VARIANT             |     |

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <222> (2)                         |  |
| <223> Xaa = Tyr or Val            |  |
| <220><221> VARIANT                |  |
| <222> (3)                         |  |
| <223> Xaa = Thr or Ala            |  |
| <220><221> VARIANT                |  |
| <222> (4)                         |  |
| <223> Xaa = Phe, Glu, or His      |  |
| <220><221> VARIANT                |  |
| <222> (9)                         |  |
| <223> Xaa = Leu, Phe, Tyr, or Asn |  |
| <400> 186                         |  |

Gly Xaa Xaa Xaa Thr Asp Tyr Asn Xaa His

1 5 10

<210> 187

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223>

> Xaa = Thr, Asp, or Phe

<220><221> VARIANT

<222> (8)

<223> Xaa = Tyr, Asp, or Leu

<400> 187

Ser Xaa Val Asp Tyr Phe Asp Xaa

1 5

<210> 188

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)

<223> Xaa = Arg or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = Ala, Gly, or Val

<220><221> VARIANT

<222> (5)

<223> Xaa = Ser or Asp

<220><221>

> VARIANT

<222> (7)

<223> Xaa = Ser, Gly, or His

<220><221> VARIANT

<222> (8)

<223> Xaa = Thr

<400> 188

Xaa Xaa Ser Gln Xaa Val Xaa Xaa Ser Thr Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = Ala or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (3)

<223> Xaa = Ser or Phe

<220><

221> VARIANT

<222> (4)

<223> Xaa = Asn, Tyr, or Phe

<220><221> VARIANT

<222> (5)

<223> Xaa = Leu or Val

<220><221> VARIANT

<222> (6)

<223> Xaa = Glu or Asn

<400> 189

Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser

1 5

<210> 190

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 190

Asp Tyr Asn Leu His

1 5

<210> 191

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 191

Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Val Asp

1 5

<210> 192

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 192

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser

1 5

<210> 193

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 193

Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp Glu

1 5

<210> 194

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 194

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

1 5 10 15

<210> 195

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 195

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

1 5 10 15

<210> 196

<211>

16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 196

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

1 5 10 15

<210> 197

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445  
 <210> 198

&lt;211

&gt; 446

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 198

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

50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 199

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380

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

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430

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

<210> 200

<211

> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 200

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

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

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125

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

195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro  
 210 215 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 225 230 235 240  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 245 250 255  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
 260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 275 280 285  
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 290 295 300  
 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 305 310 315 320  
 Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 325 330 335  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

|                                                                 |                     |     |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-----|
| 340                                                             | 345                 | 350 |
| Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe |                     |     |
| 355                                                             | 360                 | 365 |
| Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu |                     |     |
| 370                                                             | 375                 | 380 |
| Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe |                     |     |
| 385                                                             | 390                 | 395 |
| Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly |                     |     |
| 405                                                             | 410                 | 415 |
| Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr |                     |     |
| 420                                                             | 425                 | 430 |
| Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly                         |                     |     |
| 435                                                             | 440                 |     |
| <210>                                                           | 201                 |     |
| <211>                                                           | 442                 |     |
| <212>                                                           | PRT                 |     |
| <213>                                                           | Artificial Sequence |     |
| <220><223>                                                      | Synthetic Construct |     |
| <400>                                                           | 201                 |     |
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |                     |     |
| 1                                                               | 5                   | 10  |
| Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr |                     |     |
| 20                                                              | 25                  | 30  |
| Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |                     |     |
| 35                                                              | 40                  | 45  |
| Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Arg Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe |                     |     |
| 50                                                              | 55                  | 60  |
| Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |                     |     |
| 65                                                              | 70                  | 75  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |                     |     |
| 85                                                              | 90                  | 95  |
| Ala Arg Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |                     |     |

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
|                                                                 |     |     |     |
| Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe |     |     |     |

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 202

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 202

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

195 200 205

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

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 275 280 285  
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 290 295 300  
 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 305 310 315 320  
 Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 325 330 335  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 203

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 203

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

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

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

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

50 55 60

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

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

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

|                                                                 |                     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-----|-----|
| 370                                                             | 375                 | 380 |     |
| Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser |                     |     |     |
| 385                                                             | 390                 | 395 | 400 |
| Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg |                     |     |     |
| 405                                                             | 410                 | 415 |     |
| Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu |                     |     |     |
| 420                                                             | 425                 | 430 |     |
| His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly         |                     |     |     |
| 435                                                             | 440                 | 445 |     |
| <210>                                                           | 204                 |     |     |
| <211>                                                           |                     |     |     |
| >                                                               | 446                 |     |     |
| <212>                                                           | PRT                 |     |     |
| <213>                                                           | Artificial Sequence |     |     |
| <220><223>                                                      | Synthetic Construct |     |     |
| <400>                                                           | 204                 |     |     |
| Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |                     |     |     |
| 1                                                               | 5                   | 10  | 15  |
| Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr |                     |     |     |
| 20                                                              | 25                  | 30  |     |
| Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |                     |     |     |
| 35                                                              | 40                  | 45  |     |
| Gly Phe Ile Tyr Pro Ser Asn Arg Ile Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe |                     |     |     |
|                                                                 |                     |     |     |
| 50                                                              | 55                  | 60  |     |
| Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |                     |     |     |
| 100                                                             | 105                 | 110 |     |
| Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu |                     |     |     |
| 115                                                             | 120                 | 125 |     |

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430

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

435 440 445

<210> 205

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 205

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn 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 Ser Asp Val Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240  
  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
405 410 415  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
420 425 430  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
435 440 445