

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0022447

(43) 공개일자 2020년03월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2020-7001985

(22) 출원일자(국제) 2018년06월27일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년01월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/039825

(87) 국제공개번호 WO 2019/006007
 국제공개일자 2019년01월03일

(30) 우선권주장
 62/525,465 2017년06월27일 미국(US)
 62/633,899 2018년02월22일 미국(US)

(71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 4002 바젤

(72) 발명자
 스타인, 앤드류 마크
 미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
 리서치, 인크. 내
 쉬, 지안
 미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
 리서치, 인크. 내
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
 양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 발명의 명칭 **항-TIM-3 항체의 투여 요법 및 그의 용도****(57) 요약**

TIM-3에 특이적으로 결합하는 항체 분자가 개시된다. 항체 분자는 암성 또는 감염성 상태 및 장애를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

마네티, 루이지

미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라
자 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내

사바토스-페이톤, 캐서린 앤

미국 02139 매사추세츠주 캄브리지 매사추세츠 애
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
서치, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 암을 치료하기 위해 약 10 mg 내지 약 30 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 사용하기 위한 항-TIM-3 항체 분자이며,

서열식별번호: 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 802 또는 820의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항-TIM-3 항체 분자.

청구항 2

대상체에게 항-TIM-3 항체 분자를 약 10 mg 내지 약 30 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이며,

여기서 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 802 또는 820의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 것인, 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 약 10 mg 내지 약 30 mg의 용량으로 2주 내지 4주마다 1회 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 약 50 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 2주 내지 4주마다 1회 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 약 200 mg 내지 약 250 mg의 용량으로 2주 내지 4주마다 1회 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 약 500 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 2주 내지 4주마다 1회 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 약 1000 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 2주 내지 4주마다 1회 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 802의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 806의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 816의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 808의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 818의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 820의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제7항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 822의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 826의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제7항, 제11항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 824의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 828의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 고형 종양 또는 혈액암인 항체 분자 또는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 난소암, 폐암, 중피종, 피부암, 신장암, 방광암, 연부 조직 육종, 골암, 결장직장암, 췌장암, 비인두암, 유방암, 십이지장암, 자궁내막암, 선암종, 간암, 담관암종, 골수이형성 증후군 (MDS), 육종, 백혈병, 또는 암의 전이성 병변으로부터 선택된 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 폐암이 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC)인 항체 분자 또는 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 피부암이 메르켈 세포 암종 (MCC) 또는 흑색종인 항체 분자 또는 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, 신장암이 신세포 암종인 항체 분자 또는 방법.

청구항 19

제15항에 있어서, 연부 조직 육종이 혈관주위세포종 (HPC)인 항체 분자 또는 방법.

청구항 20

제15항에 있어서, 골암이 골 암종인 항체 분자 또는 방법.

청구항 21

제15항에 있어서, 간암이 간세포성 암종인 항체 분자 또는 방법.

청구항 22

제15항에 있어서, 백혈병이 급성 골수성 백혈병 (AML)인 항체 분자 또는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 고-MSI 암인 항체 분자 또는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 제2 치료제 또는 양식과 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 PD-1 억제제와 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, PD-1 억제제가 PDR001, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, PF-06801591, BGB-A317, INCHR1210, TSR-042, 또는 AMP-224로부터 선택된 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, PD-1 억제제가 약 300 mg의 용량으로 3주마다 1회, 약 400 mg의 용량으로 4주마다 1회, 또는 약 400 mg의 용량으로 8주마다 1회 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 저메틸화제와 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 저메틸화제가 데시타빈인 항체 분자 또는 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 저메틸화제가 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 의 용량으로 4주마다 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 골수이형성 증후군 (MDS)을 치료하기 위해 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 PD-L1 억제제와 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, PD-L1 억제제가 FAZ053, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, 또는 BMS-936559로부터 선택된 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 난소암을 치료하기 위해 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 항-PD-1 항체 분자와 조합되어 사용되고, 임의로, 추가로 VEGF 억제제, 인터페론 감마, CD27 효능제, IDO 억제제, CTLA-4 억제제, CSF1R 억제제, OX40 효능제, 또는 KIR 억제제, 화학요법, DNMT 억제제, 수용체 티로신 키나제 억제제, BTK 억제제, PARP 억제제, FOLR1을 표적화하는 면역접합체, 또는 B7-H3 억제제 중 1종 이상과 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 사용되고, 임의로, 추가로 ANG2/VEGF 억제제, CSF1R 억제제, 화학요법, CTLA-4 억제제, PARP 억제제, VEGF 억제제, 암 백신, TLR8 효능제, HDAC 억제제, 또는 FAK 억제제 중 1종 이상과 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 TLR8 효능제, 화학요법제, OX40 효능제, CSF1R 억제제, VEGF 억제제, NKG2 억제제, B7-H3 억제제, CTLA-4 억제제, 재조합 인터류킨-10, CD40 효능제, ANG2/VEGF 억제제, B7-H3 및 CD3 둘 다를 표적화하는 분자, PD-L1/VISTA 억제제, IDO 억제제, 백신, CEACAM 억제제, PARP 억제제, 호르몬, 또는 MIF 억제제 중 1종 이상과 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 38

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 메르켈 세포 암종을 치료하기 위해 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 항-PD-1 항체 분자와 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 항-CTLA-4 항체 분자와 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 사용되고, 임의로, 추가로 국부 방사선 요법, 재조합 인터페론 베타, MCPyV TAg-특이적 폴리클로날 자가 CD8-양성 T 세포 백신, VEGF 억제제, 또는 면역자극제 중 1종 이상과 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 유전자 조작된 종양용해 바이러스 또는 방사선 요법과 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 43

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 소세포 폐암 (SCLC)을 치료하기 위해 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 항-PD-1 항체 분자와 조합되어 사용되고, 임의로, 화학요법제, 인터페론 감마, CTLA-4 억제제, 항체-약물 접합체, CXCR4 억제제, OX40 효능제, 융합 단백질, 또는 방사선 요법 중 1종 이상과 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 사용되고, 임의로, 화학요법제, 인터페론 감마, CTLA-4 억제제, 항체-약물 접합체, CXCR4 억제제, OX40 효능제, PARP 억제제, 또는 방사선 요법 중 1종 이상과 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 OX40 효능제, CTLA-4 억제제, 또는 둘 다와 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 47

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 중피종을 치료하기 위해 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 항-TIM-3 항체 분자가 항-PD-1 항체 분자, 항-PD-L1 항체 분자, 또는 둘 다와 조합되어 사용되는 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 종양-침윤 림프구 (TIL)에서 TIM-3 발현을 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 PD-L1을 발현하는 암을 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된 것인 항체 분자 또는 방법.

청구항 51

약 10 mg 내지 약 30 mg, 50 mg 내지 약 100 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 사용하기 위한 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 제약 조성물 또는 용량 제제이며,

여기서 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 802 또는 820의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 것인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 52

제51항에 있어서, 용량이 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 약 50 mg 내지 약 100 mg인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 53

제51항에 있어서, 용량이 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 약 200 mg 내지 약 250 mg인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 54

제51항에 있어서, 용량이 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 약 500 mg 내지 약 1000 mg인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 55

제51항에 있어서, 용량이 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 약 1000 mg 내지 약 1500 mg인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 56

제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 802의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식

별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 57

제51항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 806의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 816의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 58

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 808의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 818의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 59

제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 820의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 60

제51항 내지 제55항 및 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 822의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 826의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 61

제51항 내지 제55항, 제59항 및 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자가 서열식별번호: 824의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 828의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 62

제51항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 암을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 63

제62항에 있어서, 암이 고형 종양 또는 혈액암인 제약 조성물 또는 용량 제제.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 암이 난소암, 폐암, 중피종, 피부암, 신장암, 방광암, 연부 조직 육종, 골암, 결장직장암, 췌장암, 비인두암, 유방암, 십이지장암, 자궁내막암, 선암종, 간암, 담관암종, 골수이형성 증후군(MDS), 육종, 백혈병, 또는 암의 전이성 병변으로부터 선택된 것인 제약 조성물 또는 용량 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 6월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 62/525,465 및 2018년 2월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 62/633,899의 이익을 주장한다. 상기 언급된 출원의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 함유하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2018년 6월 27일에 생성된 상기 ASCII 사본은 C2160-7018W0_SL.txt로 명명되고, 233,933 바이트 크기이다.

배경 기술

[0005] 나이브 CD4⁺ T 헬퍼 세포의 활성화는 적어도 2종의 별개의 이펙터 집단, Th1 세포 및 Th2 세포의 발생을 초래한다. US 7,470,428, 문헌 [Mosmann T R et al. (1986) J Immunol 136:2348-57; Mosmann T R et al. (1996) Immunol Today 17:138-46; Abbas A K et al. (1996) Nature 383:787-793]을 참조한다. Th1 세포는 세포내 병원에 대한 세포-매개 면역 반응, 지연형 과민 반응 (Sher A et al. (1992) Annu Rev Immunol 10:385-409), 및 기관-특이적 자가면역 질환의 유도 (Liblau R S et al. (1995) Immunol Today 16:34-38)와 통상적으로 연관된 시토카인 (예를 들어, 인터페론 감마, 인터류킨-2, 종양 괴사 인자 알파, 및 림프독소)을 생산한다. Th2 세포는 세포외 연충 감염의 제어에 중요하고 아토피성 및 알레르기성 질환을 촉진하는 (Sher A et al. (1992) Annu Rev Immunol 10:385-409) 시토카인 (예를 들어, IL-4, IL-10, 및 IL-13)을 생산한다. 질환에서의 그의 별개의 역할에 더하여, Th1 및 Th2 세포는 서로의 확장 및 기능을 교차-조절한다. 따라서, Th2 세포의 우선적 유도는 자가면역 질환을 억제하고 (Kuchroo V K et al. (1995) Cell 80:707-18; Nicholson L B et al. (1995) Immunity 3:397-405), Th1 세포의 우세한 유도는 천식, 아토피 및 알레르기의 유도를 조절할 수 있다 (Lack G et al. (1994) J Immunol 152:2546-54; Hofstra C L et al. (1998) J Immunol 161:5054-60).

[0006] TIM-3은, 예를 들어 IFN- γ 를 분비하는 Th1 (T 헬퍼 1) CD4⁺ 세포 및 세포독성 CD8⁺ T 세포 상에서 발현되는 막 횡단 수용체 단백질이다. TIM-3은 일반적으로 나이브 T 세포 상에서 발현되지 않고, 오히려 활성화된 이펙터 T 세포 상에서 상향조절된다. TIM-3은 생체내 면역 및 반응을 조절하는데 있어서 역할을 한다 (문헌 [Hastings et al., Eur J Immunol. 2009; 39(9):2492-501] 참조). 따라서, 암과 같은 질환을 치료하기 위해, 항-TIM-3 항체 분자의 투여 요법 및 제제를 포함하여, TIM-3 기능 및 TIM-3 발현 세포의 기능을 조절하는 신규 치료 접근법에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0007] T-세포 이류노글로블린 도메인 및 뮤신 도메인 3 (TIM-3)에 높은 친화도 및 특이성으로 결합하는 항체 분자 (예를 들어, 인간화 항체 분자)가 적어도 부분적으로 본원에 개시된다. 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 제약 조성물 및 용량 제제가 또한 제공된다. 본원에 개시된 항-TIM-3 항체 분자는 장애, 예컨대 암성 장애 (예를 들어, 고형 종양 및 혈액암), 뿐만 아니라 감염성 질환 (예를 들어, 만성 감염성 장애 또는 패혈증)을 치료 또는 예방하기 위해 (단독으로 또는 다른 치료제, 절차 또는 양식과 조합되어) 사용될 수 있다. 따라서, 항-TIM-3 항체 분자를 사용하여 다양한 장애를 치료하기 위한, 투여 요법을 포함한 방법이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 균일 또는 고정 용량으로 투여되거나 사용된다.

[0008] 따라서, 한 측면에서, 개시내용은 대상체에서 장애, 예를 들어 과다증식성 상태 또는 장애 (예를 들어, 암)를 치료 (예를 들어, 억제, 감소, 호전 또는 예방)하는 방법을 특색으로 한다. 방법은 대상체에게 항-TIM-3 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 2주마다 또는 4주마다 1회 투여하는 것을 포함한다.

[0009] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다.

[0010] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 5 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어, 약 8 mg 내지 약 40 mg, 약 10 mg 내지 약 30 mg, 약 15 mg 내지 약 35 mg, 약 15 mg 내지 약 25 mg, 약 5 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 또는 약 40 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 30 mg, 예를 들어, 약 20 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.

[0011] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 약 70 mg 내지 약 90 mg, 약 75 mg 내지 약 85 mg, 약 50 mg 내지 약 60 mg, 약 50 mg 내지 약 80 mg, 약 80 mg 내지 약 100 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 또는 약 100 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 60 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 80 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.

- [0012] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 약 70 mg 내지 약 90 mg, 약 75 mg 내지 약 85 mg, 약 50 mg 내지 약 60 mg, 약 50 mg 내지 약 80 mg, 약 80 mg 내지 약 100 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 또는 약 100 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 60 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 80 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg, 예를 들어, 약 200 mg 내지 약 280 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 210 mg 내지 약 270 mg, 약 220 mg 내지 약 260 mg, 약 230 mg 내지 약 250 mg, 약 200 mg 내지 약 220 mg, 약 200 mg 내지 약 240 mg, 약 200 mg 내지 약 260 mg, 약 200 mg 내지 약 280 mg, 약 280 mg 내지 약 300 mg, 약 260 mg 내지 약 300 mg, 약 240 mg 내지 약 300 mg, 약 220 mg 내지 약 300 mg, 예를 들어, 약 200 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 220 mg 내지 약 260 mg, 예를 들어, 약 240 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg, 예를 들어, 약 200 mg 내지 약 280 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 210 mg 내지 약 270 mg, 약 220 mg 내지 약 260 mg, 약 230 mg 내지 약 250 mg, 약 200 mg 내지 약 220 mg, 약 200 mg 내지 약 240 mg, 약 200 mg 내지 약 260 mg, 약 200 mg 내지 약 280 mg, 약 280 mg 내지 약 300 mg, 약 260 mg 내지 약 300 mg, 약 240 mg 내지 약 300 mg, 약 220 mg 내지 약 300 mg, 예를 들어, 약 200 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 220 mg 내지 약 260 mg, 예를 들어, 약 240 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 약 700 mg 내지 약 900 mg, 약 750 mg 내지 약 850 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 500 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1000 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 800 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 약 700 mg 내지 약 900 mg, 약 750 mg 내지 약 850 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 500 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 1000 mg, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1000 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 800 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg, 예를 들어, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 약 1000 mg 내지 약 1200 mg, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 약 1300 mg 내지 약 1500 mg, 약 1100 mg 내지 약 1500 mg, 약 1200 mg 내지 약 1400 mg, 약 1000 mg 내지 약 1300 mg, 약 1100 mg 내지 약 1400 mg, 약 1200 mg 내지 약 1500 mg, 예를 들어, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 또는 약 1500 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예를 들어, 약 1200 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg, 예를 들어, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 약 1000 mg 내지 약 1200 mg, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 약 1300 mg 내지 약 1500 mg, 약 1100 mg 내지 약 1500 mg, 약 1200 mg 내지 약 1400 mg, 약 1000 mg 내지 약 1300 mg, 약 1100 mg 내지 약 1400 mg, 약 1200 mg 내지 약 1500 mg, 예를 들어, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 또는 약 1500 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1100 mg 내지 약 1300 mg, 예를 들어, 약 1200 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 장애는 암, 예를 들어 본원에 기재된 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다. 다른 실시양태에서, 암은 폐암, 예를 들어, 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 중피종이다. 다른 실시양태에서, 암은 피부암, 예를 들어, 메르켈 세포 암종 또는 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 신장암, 예를 들어, 신세포 암종 (RCC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 방광암이다. 다른 실시양태에서, 암은 연부 조직 육종, 예를 들어, 혈관주위세포종 (HPC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 골암, 예를 들어, 골 육종이다. 다른 실시양태에서, 암은 결장직장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 비인두암이다. 다른 실시양태에서,

암은 유방암이다. 다른 실시양태에서, 암은 십이지장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 자궁내막암이다. 다른 실시양태에서, 암은 선암종, 예를 들어, 미지의 선암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 간암, 예를 들어, 간세포성 암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 담관암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 육종이다. 특정 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군 (MDS) (예를 들어, 고위험 MDS)이다.

[0020] 특정 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 AML 또는 신생 AML)이다. 일부 실시양태에서, 암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암은 골수종이다.

[0021] 다른 실시양태에서, 암은 고-MSI 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 진행성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 암이다.

[0022] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 주사에 의해 (예를 들어, 정맥내로 또는 피하로) 약 10 mg 내지 약 30 mg (예를 들어, 약 20 mg), 약 50 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg), 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg), 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg), 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 용량 (예를 들어, 균일 용량)으로 투여된다. 투여 스케줄 (예를 들어, 균일 투여 스케줄)은 예를 들어, 2주마다 1회 내지 4주마다 1회로 다양할 수 있다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 정맥내로 약 10 mg 내지 약 30 mg (예를 들어, 약 20 mg)의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 정맥내로 약 60 mg 내지 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 정맥내로 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 정맥내로 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 정맥내로 약 1000 mg 내지 약 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다.

[0023] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 개시된 암을 치료하기 위해 정맥내로 약 20 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 개시된 암을 치료하기 위해 정맥내로 약 80 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 개시된 암을 치료하기 위해 정맥내로 약 240 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 개시된 암을 치료하기 위해 정맥내로 약 800 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 개시된 암을 치료하기 위해 정맥내로 약 1200 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다.

[0024] 한 실시양태에서, 방법은 대상체에게 PD-1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자) 또는 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 항-PD-1 항체 분자가 약 200 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어, 약 200 mg 내지 약 300 mg 또는 약 300 mg 내지 약 500 mg의 용량으로 4주마다 1회 또는 8주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 항-PD-1 항체 분자가 약 240 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 대상체에게 항-PD-1 항체 분자가 약 400 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 항-PD-1 항체 분자가 약 400 mg의 용량으로 8주마다 1회 투여된다.

[0025] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약 20 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, PD-1 억제제는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 8주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 20 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, PD-1 억제제는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 60 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, PD-1 억제제는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, PD-1 억제제는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, PD-1 억제제는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.

[0026] 한 실시양태에서, 방법은 대상체에게 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 저메틸화제 또는 데시타빈이 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 , 예를 들어, 약 10

mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2 또는 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 (예를 들어, 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 저메틸화제 또는 데시타빈이 약 20 mg/m^2 의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제5일에 투여된다.

[0027] 한 실시양태에서, 방법은 대상체에게 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자) 및 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 60 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)는 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 (예를 들어, 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)는 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 (예를 들어, 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)는 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 (예를 들어, 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)는 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 (예를 들어, 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 투여된다.

[0028] 한 실시양태에서, 방법은 대상체에게 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자), PD-1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자), 및 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약 20 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, PD-1 억제제는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 8주마다 1회 투여되고, 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)는 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 (예를 들어, 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약 20 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, PD-1 억제제는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)는 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 (예를 들어, 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 60 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, PD-1 억제제는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)는 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 (예를 들어, 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, PD-1 억제제는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)는 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 (예를 들어, 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, PD-1 억제제는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)는 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 (예를 들어, 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 투여된다.

[0029] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 조합은 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 골수이형성 증후군 (MDS)을 치료하기 위해, 예를 들어, 본원에 기재된 투여 스케줄에 따라 사용된다.

[0030] 특정 실시양태에서, 대상체는 항-TIM-3 항체 분자를 제공받기 전에 PD-1 또는 PD-L1 요법으로 치료받지 않았다. 다른 실시양태에서, 대상체는 항-TIM-3 항체 분자를 제공받기 전에 PD-1 또는 PD-L1 요법으로 치료받았다.

[0031] 다른 실시양태에서, 대상체는 종양-침윤 림프구 (TIL)에서 TIM-3 발현을 갖거나, 또는 갖는 것으로 확인된다.

[0032] 또 다른 측면에서, 개시내용은 과다증식성 (예를 들어, 암) 세포의 활성 (예를 들어, 성장, 생존 또는 생존율, 또는 모두)을 감소시키는 방법을 특색으로 한다. 방법은 세포를 항-TIM-3 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자와 접촉시키는 것을 포함한다. 방법은 대상체에서, 예를 들어 치료 프로토콜의 일부로서, 예를 들어 항-TIM-3 항체 분자의 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약 20 mg), 약 50 mg 내지 약 100 mg

(예를 들어, 약 80 mg), 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg), 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg), 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 수행될 수 있다.

[0033] 특정 실시양태에서, 용량은 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약 20 mg)의 항-TIM-3 항체 분자이다. 특정 실시양태에서, 용량은 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 약 50 mg 내지 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 항-TIM-3 항체 분자이다. 다른 실시양태에서, 용량은 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 항-TIM-3 항체 분자이다. 다른 실시양태에서, 용량은 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 항-TIM-3 항체 분자이다. 다른 실시양태에서, 용량은 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 약 1000 mg 내지 약 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 항-TIM-3 항체 분자이다. 특정 실시양태에서, 용량은 2주마다 1회 약 20 mg의 항-TIM-3 항체 분자이다. 특정 실시양태에서, 용량은 2주마다 1회 약 80 mg의 항-TIM-3 항체 분자이다. 다른 실시양태에서, 용량은 2주마다 1회 약 240 mg의 항-TIM-3 항체 분자이다. 다른 실시양태에서, 용량은 2주마다 1회 약 800 mg의 항-TIM-3 항체 분자이다. 다른 실시양태에서, 용량은 2주마다 1회 약 1200 mg의 항-TIM-3 항체 분자이다. 특정 실시양태에서, 용량은 4주마다 1회 약 80 mg의 항-TIM-3 항체 분자이다. 다른 실시양태에서, 용량은 4주마다 1회 약 240 mg의 항-TIM-3 항체 분자이다. 다른 실시양태에서, 용량은 4주마다 1회 약 800 mg의 항-TIM-3 항체 분자이다. 다른 실시양태에서, 용량은 4주마다 1회 약 1200 mg의 항-TIM-3 항체 분자이다.

[0034] 암 세포는, 예를 들어, 본원에 기재된 암, 예컨대 고형 종양 또는 혈액암, 예를 들어, 난소암, 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC)), 중피종, 피부암 (예를 들어, 메르켈 세포 암종 (MCC) 또는 흑색종), 신장암 (예를 들어, 신세포 암종), 방광암, 연부 조직 육종 (예를 들어, 혈관주위세포종 (HPC)), 골암 (예를 들어, 골 육종), 결장직장암, 췌장암, 비인두암, 유방암, 십이지장암, 자궁내막암, 선암종 (미지의 선암종), 간암 (예를 들어, 간세포성 암종), 담관암종, 육종, 골수이형성 증후군 (MDS) (예를 들어, 고위험 MDS), 백혈병 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 AML 또는 신생 AML), 림프종, 또는 골수종으로부터의 세포일 수 있다.

[0035] 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다. 다른 실시양태에서, 암은 폐암, 예를 들어, 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 중피종이다. 다른 실시양태에서, 암은 피부암, 예를 들어, 메르켈 세포 암종 또는 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 신장암, 예를 들어, 신세포 암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 방광암이다. 다른 실시양태에서, 암은 연부 조직 육종, 예를 들어, 혈관주위세포종 (HPC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 골암, 예를 들어, 골 육종이다. 다른 실시양태에서, 암은 결장직장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 비인두암이다. 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 다른 실시양태에서, 암은 십이지장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 자궁내막암이다. 다른 실시양태에서, 암은 선암종, 예를 들어, 미지의 선암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 간암, 예를 들어, 간세포성 암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 담관암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 육종이다. 특정 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군 (MDS) (예를 들어, 고위험 MDS)이다. 다른 실시양태에서, 암은 백혈병 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 AML 또는 신생 AML)이다. 다른 실시양태에서, 암은 림프종이다. 다른 실시양태에서, 암은 골수종이다. 다른 실시양태에서, 암은 고-MSI 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 진행성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 암이다.

[0036] 본원에 개시된 방법의 특정 실시양태에서, 방법은 대상체의 종양 침윤 림프구 (TIL)에서 TIM-3 발현의 수준을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, TIM-3 발현의 수준은 대상체로부터 획득된 샘플 (예를 들어, 종양 생검)에서 (예를 들어, 면역조직화학을 사용하여) 결정된다. 특정 실시양태에서 대상체에서 TIM-3의 검출가능한 수준 또는 상승된 수준에 대응하여, 항-TIM-3 항체 분자가 투여된다. 예를 들어, 본원에 기재된 치료제의 유효성을 모니터링하기 위해, 검출 단계가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 검출 단계는 항-TIM-3 항체 분자의 유효성을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다.

[0037] 또 다른 측면에서, 개시내용은 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자)를 포함하는 조성물 (예를 들어, 1종 이상의 조성물 또는 투여 형태)을 특색으로 한다. 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자)를 포함하는 제제, 예를 들어 투여 제제, 및 키트, 예를 들어 치료 키트가 또한 본원에 기재된다. 특정 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약 20 mg), 약 60 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg), 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg), 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg), 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg (예

를 들어, 약 1200 mg)의 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여되거나 사용된다. 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 약 20 mg, 약 80 mg, 약 240 mg, 또는 약 1200 mg의 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자)를 포함하고, 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여되거나 사용된다. 특정 실시양태에서, 조성물 또는 제제는 암, 예를 들어, 본원에 개시된 암을 치료하는데 사용된다.

[0038] 본원에 기재된 방법, 조성물, 투여 제제 및 키트의 추가의 특색 또는 실시양태는 하기 중 1종 이상을 포함한다:

[0039] TIM-3에 대한 항체 분자

[0040] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 표 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터 (예를 들어, 표 7에 개시된 ABTIM3-hum11 또는 ABTIM3-hum03의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로부터), 또는 표 7에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것으로부터 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 상보성 결정 영역 (CDR) (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR은 카바트(Kabat) 정의에 따른다 (예를 들어, 표 7에 제시된 바와 같음). 일부 실시양태에서, CDR은 코티아(Chothia) 정의에 따른다 (예를 들어, 표 7에 제시된 바와 같음). 한 실시양태에서, CDR 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 7에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 7에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어, 아미노산 치환 (예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[0041] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호(SEQ ID NO): 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 802의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 각각은 표 7에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 820의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 각각은 표 7에 개시되어 있다.

[0042] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 806의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 806과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 816의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 816과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 822의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 822와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 826의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 826과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 806의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 816의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 822의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 826의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0043] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 807의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 807과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 817의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 817과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 823의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 823과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 827의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 827과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 807의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH 및 서열식별번호: 817의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 823의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH 및 서열식별번호: 827의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다.

[0044] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 808의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 808과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 818의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 818과 적어도

85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 824의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 824와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 828의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 828과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 808의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 818의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 824의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 828의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0045] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 809의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 809와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 819의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 819와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 825의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 825와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 829의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 829와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 809의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 서열식별번호: 819의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 825의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 서열식별번호: 829의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다.

[0046] 다른 예시적인 TIM-3 억제제

[0047] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022 (아나프티스바이오(AnaptysBio)/테사로(Tesaro))이다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는, 예를 들어, 표 8에 개시된 바와 같은 APE5137 또는 APE5121의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다. APE5137, APE5121, 및 다른 항-TIM-3 항체는 WO 2016/161270에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0048] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 항체 클론 F38-2E2이다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 F38-2E2의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0049] 추가의 공지된 항-TIM-3 항체는, 예를 들어, WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8,552,156, US 8,841,418, 및 US 9,163,087에 기재된 것을 포함하며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0050] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체는 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 중 1종과 TIM-3 상의 동일한 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하고/거나 그에 결합하는 항체이다.

[0051] 제제

[0052] 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 기재된 바와 같은 대상체에게의 투여 (예를 들어, 정맥내 투여)에 적합한 제제 (예를 들어, 용량 제제 또는 투여 형태)로 제제화될 수 있다. 본원에 기재된 제제는 액체 제제, 동결건조 제제, 또는 재구성된 제제일 수 있다.

[0053] 특정 실시양태에서, 제제는 액체 제제이다. 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자) 및 완충제를 포함한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 25 mg/mL 내지 250 mg/mL, 예를 들어, 50 mg/mL 내지 200 mg/mL, 60 mg/mL 내지 180 mg/mL, 70 mg/mL 내지 150 mg/mL, 80 mg/mL 내지 120 mg/mL, 90 mg/mL 내지 110 mg/mL, 50 mg/mL 내지 150 mg/mL, 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 150 mg/mL 내지 200 mg/mL, 또는 100 mg/mL 내지 200 mg/mL, 예를 들어, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 130 mg/mL, 140 mg/mL, 또는 150 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 80 mg/mL 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0055] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 히스티딘을 포함하는 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충

제)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)는 1 mM 내지 100 mM, 예를 들어, 2 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 10 mM 내지 30 mM, 15 mM 내지 25 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 20 mM, 5 mM 내지 10 mM, 40 mM 내지 50 mM, 30 mM 내지 50 mM, 20 mM 내지 50 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 5 mM 내지 50 mM, 예를 들어, 2 mM, 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)는 15 mM 내지 25 mM, 예를 들어, 20 mM의 농도로 존재한다. 다른 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제) 또는 제제는 pH가 4 내지 7, 예를 들어, 5 내지 6, 예를 들어, 5, 5.5, 또는 6이다. 일부 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제) 또는 제제는 pH가 5 내지 6, 예를 들어, 5.5이다. 특정 실시양태에서, 완충제는 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하고, pH가 5 내지 6 (예를 들어, 5.5)이다. 특정 실시양태에서, 완충제는 히스티딘 및 히스티딘-HCl을 포함한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 80 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 및 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하는 완충제 (pH 5 내지 6 (예를 들어, 5.5))를 포함한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 추가로 탄수화물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탄수화물은 수크로스이다. 일부 실시양태에서, 탄수화물 (예를 들어, 수크로스)은 50 mM 내지 500 mM, 예를 들어, 100 mM 내지 400 mM, 150 mM 내지 300 mM, 180 mM 내지 250 mM, 200 mM 내지 240 mM, 210 mM 내지 230 mM, 100 mM 내지 300 mM, 100 mM 내지 250 mM, 100 mM 내지 200 mM, 100 mM 내지 150 mM, 300 mM 내지 400 mM, 200 mM 내지 400 mM, 또는 100 mM 내지 400 mM, 예를 들어, 100 mM, 150 mM, 180 mM, 200 mM, 220 mM, 250 mM, 300 mM, 350 mM, 또는 400 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제제는 200 mM 내지 250 mM, 예를 들어, 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스를 포함한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 80 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하는 완충제; 및 200 mM 내지 250 mM, 예를 들어, 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스 (pH 5 내지 6 (예를 들어, 5.5))를 포함한다.

[0059] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 추가로 계면활성제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 20이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20은 0.005 % 내지 0.1% (w/w), 예를 들어, 0.01% 내지 0.08%, 0.02% 내지 0.06%, 0.03% 내지 0.05%, 0.01% 내지 0.06%, 0.01% 내지 0.05%, 0.01% 내지 0.03%, 0.06% 내지 0.08%, 0.04% 내지 0.08%, 또는 0.02% 내지 0.08% (w/w), 예를 들어, 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 또는 0.1% (w/w)의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제제는 0.03% 내지 0.05%, 예를 들어 0.04% (w/w)의 농도로 존재하는 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20을 포함한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 80 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하는 완충제; 200 mM 내지 250 mM, 예를 들어, 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스; 및 0.03% 내지 0.05%, 예를 들어 0.04% (w/w)의 농도로 존재하는 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20 (pH 5 내지 6 (예를 들어, 5.5))을 포함한다.

[0061] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 20 mM의 농도의 히스티딘 완충제 (예를 들어, 히스티딘/히스티딘-HCl)를 포함하는 완충제; 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스; 및 0.04% (w/w)의 농도로 존재하는 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20 (pH 5 내지 6 (예를 들어, 5.5))을 포함한다.

[0062] 본원에 기재된 제제는 용기에 저장될 수 있다. 본원에 기재된 제제 중 임의의 것을 위해 사용되는 용기는, 예를 들어 바이알, 및 임의로 마개, 캡, 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이알은 유리 바이알, 예를 들어 6R 백색 유리 바이알이다. 다른 실시양태에서, 마개는 고무 마개, 예를 들어 회색 고무 마개이다. 다른 실시양태에서, 캡은 플립-오프 캡, 예를 들어 알루미늄 플립-오프 캡이다. 일부 실시양태에서, 용기는 6R 백색 유리 바이알, 회색 고무 마개 및 알루미늄 플립-오프 캡을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용기 (예를 들어, 바이알)는 단일-사용을 위한 용기이다. 특정 실시양태에서, 25 mg/mL 내지 250 mg/mL, 예를 들어, 50 mg/mL 내지 200 mg/mL, 60 mg/mL 내지 180 mg/mL, 70 mg/mL 내지 150 mg/mL, 80 mg/mL 내지 120 mg/mL, 90 mg/mL 내지 110 mg/mL, 50 mg/mL 내지 150 mg/mL, 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 150 mg/mL 내지 200 mg/mL, 또는

100 mg/mL 내지 200 mg/mL, 예를 들어, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 130 mg/mL, 140 mg/mL, 또는 150 mg/mL의 항-TIM-3 항체 분자가 용기 (예를 들어, 바이알) 내에 존재한다.

[0063] 또 다른 측면에서, 개시내용은 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자, 조성물, 또는 제제, 및 예를 들어 본원에 기재된 투여 요법에 따른 사용에 대한 지침서를 포함하는 치료 키트를 특색으로 한다.

[0064] 치료 용도

[0065] 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 TIM-3의 1종 이상의 활성을 억제, 감소 또는 중화시켜, 면역 체크포인트의 차단 또는 감소를 발생시킬 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 대상체에서 면역 반응을 증진시키는 것이 바람직한 장애 (예를 들어, 암)를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0066] 따라서, 또 다른 측면에서, 대상체에서 면역 반응을 조정하는 방법이 제공된다. 방법은 대상체에게 본원에 개시된 항-TIM-3 항체 분자를 본원에 기재된 투여 요법에 따라, 단독으로 또는 1종 이상의 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 투여함으로써, 대상체에서 면역 반응이 조정되도록 하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 또는 증가시킬 수 있다. 대상체는 포유동물, 예를 들어 영장류, 바람직하게는 고등 영장류, 예를 들어 인간 (예를 들어, 본원에 기재된 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 환자)일 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역 반응의 증진을 필요로 한다. 한 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 또는 감염성 장애를 갖거나 가질 위험이 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 면역손상되거나 면역손상될 위험이 있다. 예를 들어, 대상체는 화학요법 치료 및/또는 방사선 요법을 받고 있거나 받았다. 대안적으로 또는 조합으로, 대상체는 감염의 결과로서 면역손상되거나 면역손상될 위험이 있다.

[0067] 한 측면에서, 대상체에서 암 또는 종양을 치료하는 (예를 들어, 감소, 억제 또는 진행을 지연시키는 것 중 1종 이상) 방법이 제공된다. 방법은 대상체에게 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 본원에 기재된 투여 요법에 따라, 단독으로 또는 1종 이상의 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0068] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자를 사용하여 치료되는 암은 고형 종양, 혈액암 (예를 들어, 백혈병, 림프종, 골수종, 예를 들어 다발성 골수종), 및 전이성 병변을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 고형 종양의 예는 다양한 기관계의 악성종양, 예를 들어 육종 및 암종, 예를 들어 선암종, 예컨대 폐, 유방, 난소, 림프성, 위장 (예를 들어, 결장), 항문, 생식기 및 비뇨생식관 (예를 들어, 신장, 요로상피, 방광 세포, 전립선), 인두, CNS (예를 들어, 뇌, 신경 또는 신경교 세포), 두경부, 피부 (예를 들어, 흑색종), 및 체장에 영향을 미치는 것, 뿐만 아니라 악성종양, 예컨대 결장암, 직장암, 신암 (예를 들어, 신세포 암종 (투명 세포 또는 비-투명 세포 신세포 암종), 간암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (편평 또는 비-편평 비소세포 폐암)), 소장암 및 식도암을 포함하는 선암종을 포함한다. 암은 초기, 중기, 후기 또는 전이성 암일 수 있다.

[0069] 한 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC) (예를 들어, 편평 및/또는 비-편평 조직학을 갖는 NSCLC, 또는 NSCLC 선암종), 또는 소세포 폐암 (SCLC)), 피부암 (예를 들어, 메르켈 세포 암종 또는 흑색종 (예를 들어, 진행성 흑색종)), 난소암, 중피종, 방광암, 연부 조직 육종 (예를 들어, 혈관주위세포종 (HPC)), 골암 (골 육종), 신장암 (예를 들어, 신암 (예를 들어, 신세포 암종)), 간암 (예를 들어, 간세포성 암종), 담관암종, 육종, 골수이형성 증후군 (MDS), 전립선암, 유방암 (예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 또는 Her2/neu 중 1, 2종 또는 모두를 발현하지 않는 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암), 결장 직장암, 비인두암, 십이지장암, 자궁내막암, 췌장암, 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC), 항문암, 위-식도암, 갑상선암 (예를 들어, 역형성 갑상선 암종), 자궁경부암, 신경내분비 종양 (NET) (예를 들어, 비정형 폐 카르시노이드 종양), 림프증식성 질환 (예를 들어, 이식후 림프증식성 질환), 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종, B-세포 림프종 또는 비-호지킨 림프종), 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종), 또는 백혈병 (예를 들어, 골수성 백혈병 또는 림프성 백혈병)으로부터 선택된다.

[0070] 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다. 다른 실시양태에서, 암은 폐암, 예를 들어, 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 중피종이다. 다른 실시양태에서, 암은 피부암, 예를 들어, 메르켈 세포 암종 또는 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 신장암, 예를 들어, 신세포 암종이다 (RCC). 다른 실시양태에서, 암은 방광암이다. 다른 실시양태에서, 암은 연부 조직 육종, 예를 들어, 혈관주위세포종 (HPC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 골암, 예를 들어, 골

육종이다. 다른 실시양태에서, 암은 결장직장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 비인두암이다. 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 다른 실시양태에서, 암은 십이지장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 자궁내막암이다. 다른 실시양태에서, 암은 선암종, 예를 들어, 미지의 선암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 간암, 예를 들어, 간세포성 암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 담관암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 육종이다. 특정 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군 (MDS) (예를 들어, 고위험 MDS)이다.

[0071] 특정 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 일부 실시양태에서, 암은 백혈병 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 AML 또는 신생 AML)이다. 일부 실시양태에서, 암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 암은 골수종이다.

[0072] 또 다른 실시양태에서, 암은 암종 (예를 들어, 진행성 또는 전이성 암종), 흑색종 또는 폐 암종, 예를 들어 비소세포 폐 암종으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 암은 폐암, 예를 들어 비소세포 폐암 또는 소세포 폐암이다. 일부 실시양태에서, 비소세포 폐암은 I기 (예를 들어, Ia 또는 Ib기), II기 (예를 들어, IIa 또는 IIb기), III기 (예를 들어, IIIa 또는 IIIb기), 또는 IV기 비소세포 폐암이다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종, 예를 들어 진행성 흑색종이다. 한 실시양태에서, 암은 다른 요법에 반응하지 않는 진행성 또는 절제불가능한 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 BRAF 돌연변이 (예를 들어, BRAF V600 돌연변이)를 갖는 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 바이러스 감염, 예를 들어 만성 바이러스성 간염이 있는 또는 없는 간암종, 예를 들어 진행성 간암종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 전립선암, 예를 들어 진행성 전립선암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 신암, 예를 들어 신세포 암종 (RCC) (예를 들어, 전이성 RCC, 비-투명 세포 신세포 암종 (nccRCC), 또는 투명 세포 신세포 암종 (ccRCC))이다.

[0073] 한 실시양태에서, 암 미세환경은 TIM-3 발현의 상승된 수준을 갖는다. 한 실시양태에서, 암 미세환경은 PD-L1 발현의 상승된 수준을 갖는다. 대안적으로 또는 조합으로, 암 미세환경은 증가된 IFN γ 및/또는 CD8 발현을 가질 수 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 대상체는 높은 PD-L1 수준 또는 발현 중 1종 이상을 갖거나, 또는 종양 침윤 림프구 (TIL)+이거나 (예를 들어, TIL의 증가된 수를 갖거나), 또는 둘 다인 종양을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 높은 PD-L1 수준 또는 발현을 갖고 TIL+인 종양을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 높은 PD-L1 수준 또는 발현 중 1종 이상을 갖거나, 또는 TIL+이거나, 또는 둘 다인 종양을 갖는지에 기초하여 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 높은 PD-L1 수준 또는 발현을 갖고 TIL+인 종양을 갖는지에 기초하여 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, TIL+인 종양은 CD8 및 IFN γ 에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 PD-L1, CD8 및/또는 IFN γ 중 1, 2종 또는 그 초과에 대해 양성인 세포의 높은 백분율을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 PD-L1, CD8 및 IFN γ 중 모두에 대해 양성인 세포의 높은 백분율을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.

[0075] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 PD-L1, CD8 및/또는 IFN γ 중 1, 2종 또는 그 초과에 대해 양성인 세포의 높은 백분율을 갖는지에 기초하여 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 PD-L1, CD8 및 IFN γ 중 모두에 대해 양성인 세포의 높은 백분율을 갖는지에 기초하여 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 PD-L1, CD8 및/또는 IFN γ 중 1, 2종 또는 그 초과, 및 폐암, 예를 들어 편평 세포 폐암 또는 폐 선암종 (예를 들어, NSCLC); 두경부암; 편평 세포 자궁경부암; 위암; 식도암; 갑상선암 (예를 들어, 역형성 갑상선 암종); 피부암 (예를 들어, 메르켈 세포 암종 또는 흑색종), 유방암 (예를 들어, NTBC), 및/또는 비인두암 (NPC) 중 1개 이상을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 PD-L1, CD8 및/또는 IFN γ 중 1, 2종 또는 그 초과, 및 폐암, 예를 들어 편평 세포 폐암 또는 폐 선암종 (예를 들어, NSCLC); 두경부암; 편평 세포 자궁경부암; 위암; 갑상선암 (예를 들어, 역형성 갑상선 암종); 피부암 (예를 들어, 메르켈 세포 암종 또는 흑색종), 신경내분비 종양, 유방암 (예를 들어, NTBC), 및/또는 비인두암 중 1종 이상을 갖는지에 기초하여 대상체를 확인하는 것을 추가로 기재한다.

[0076] 본원에 개시된 방법, 조성물, 및 제제는 상기 언급된 암과 연관된 전이성 병변을 치료하는데 유용하다.

[0077] 추가 측면에서, 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 본원에 기재된 투여 요법에 따라 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염성 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 감염성 질환)을 치료하는 방법을

제공한다.

- [0078] 추가로, 본 발명은 대상체에서 항원에 대한 면역 반응이 증진되도록 대상체에게 (i) 항원; 및 (ii) 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 본원에 기재된 투여 요법에 따라 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 항원에 대한 면역 반응을 증진시키는 방법을 제공한다. 항원은, 예를 들어 종양 항원, 바이러스 항원, 박테리아 항원 또는 병원체로부터의 항원일 수 있다.
- [0079] 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 대상체에게 전신으로 (예를 들어, 경구로, 비경구로, 피하로, 정맥내로, 직장으로, 근육내로, 복강내로, 비강내로, 경피로, 또는 흡입 또는 강내 설치에 의해), 국소로, 또는 점막에의 적용, 예컨대 코, 인후 및 기관지 튜브에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 기재된 균일 용량으로 정맥내로 투여된다.
- [0080] 조합 요법
- [0081] 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 다른 치료제, 절차 또는 양식과 조합되어 사용될 수 있다.
- [0082] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 장애를 치료 또는 예방하는데 효과적인 양의, 치료제, 절차 또는 양식과 조합된, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 조합을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 기재된 투여 요법에 따라 투여되거나 사용된다. 다른 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 조성물 또는 제제로서 투여되거나 사용된다.
- [0083] 항-TIM-3 항체 분자 및 치료제, 절차 또는 양식은 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여되거나 사용될 수 있다. 항-TIM-3 항체 분자 및 치료제, 절차, 또는 양식 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음)의 임의의 조합 및 순서가 사용될 수 있다. 항체 분자 및/또는 치료제, 절차 또는 양식은 활성 장애 기간 동안, 또는 완화 또는 덜 활성인 질환 기간 동안 투여되거나 사용될 수 있다. 항체 분자는 치료제, 절차 또는 양식에 의한 치료 전에, 그와 공동으로, 또는 그 후에 투여될 수 있다.
- [0084] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 다른 항체 분자, 화학요법, 다른 항암 요법 (예를 들어, 표적화된 항암 요법, 유전자 요법, 바이러스 요법, RNA 요법 골수 이식, 나노요법 또는 종양용해 약물), 세포독성제, 면역-기반 요법 (예를 들어, 시토카인 또는 세포-기반 면역 요법), 외과적 절차 (예를 들어, 종괴절제술 또는 유방절제술) 또는 방사선 절차, 또는 상기 중 어느 것의 조합 중 1종 이상과 조합되어 투여된다. 추가의 요법은 보조 또는 신보조 요법 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 요법은 효소적 억제제 (예를 들어, 소분자 효소적 억제제) 또는 전이성 억제제이다. 조합되어 투여될 수 있는 예시적인 세포독성제는 항미세관제, 토포이소머라제 억제제, 항-대사물, 유사분열 억제제, 알킬화제, 안트라시클린, 빈카 알칼로이드, 삼입제, 신호 전달 경로를 방해할 수 있는 작용제, 아폽토시스를 촉진하는 작용제, 프로테아솜 억제제 및 방사선 (예를 들어, 국부 또는 전신 조사 (예를 들어, 감마선 조사))을 포함한다. 다른 실시양태에서, 추가의 요법은 수술 또는 방사선 또는 그의 조합이다. 다른 실시양태에서, 추가의 요법은 PI3K/AKT/mTOR 경로 중 1종 이상을 표적화하는 요법, HSP90 억제제, 또는 튜불린 억제제이다.
- [0085] 대안적으로, 또는 상기 조합과 조합하여, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체는 다음 중 1종 이상과 조합되어 투여되거나 사용될 수 있다: 면역조절제 (예를 들어, 공동자극 분자의 활성화제 또는 억제 분자의 억제제, 예를 들어 면역 체크포인트 분자의 억제제); 백신, 예를 들어 치료 암 백신; 또는 다른 형태의 세포 면역요법.
- [0086] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 분자는 공동자극 분자 또는 억제 분자의 조절제, 예를 들어 공동-억제 리간드 또는 수용체와 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0087] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 공동자극 분자의 조절제, 예를 들어 효능제와 조합되어 투여되거나 사용된다. 한 실시양태에서, 공동자극 분자의 효능제는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFRR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 또는 CD83 리간드의 효능제 (예를 들어, 효능작용 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합체)로부터 선택된다.
- [0088] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 GITR 효능제, 예를 들어, 항-GITR 항체 분자와 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0089] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF 베타로부터 선택된 억제 (또는 면역 체크포인트) 분자의 억제제와 조합되어 투여되거나 사용된다. 한 실시양태에서, 억제

제는 PD-1, LAG-3, PD-L1, PD-L2, 또는 CTLA-4에 결합하는 가용성 리간드 (예를 들어, CTLA-4-Ig), 또는 항체 또는 항체 단편이다.

[0090] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 PD-1 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 항체 분자와 조합되어 투여되거나 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 LAG-3 억제제, 예를 들어, 항-LAG-3 항체 분자와 조합되어 투여되거나 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 PD-L1 억제제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0091] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 PD-1 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 분자) 및 LAG-3 억제제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체 분자)와 조합되어 투여되거나 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 PD-1 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 분자) 및 PD-L1 억제제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자)와 조합되어 투여되거나 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 LAG-3 억제제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체 분자) 및 PD-L1 억제제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자)와 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0092] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 CEACAM 억제제 (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5 억제제), 예를 들어, 항-CEACAM 항체 분자와 조합되어 투여되거나 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 CEACAM-1 억제제, 예를 들어, 항-CEACAM-1 항체 분자와 조합되어 투여되거나 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 CEACAM-3 억제제, 예를 들어, 항-CEACAM-3 항체 분자와 조합되어 투여되거나 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 CEACAM-5 억제제, 예를 들어, 항-CEACAM-5 항체 분자와 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0093] 본원에 개시된 항체 분자의 조합은 개별적으로, 예를 들어 개별 항체 분자로, 또는 연결되어, 예를 들어 이중특이적 또는 삼중특이적 항체 분자로서 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자 및 항-PD-1, 항-CEACAM (예를 들어, 항-CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 항-CEACAM-5), 항-PD-L1, 또는 항-LAG-3 항체 분자를 포함하는 이중특이적 항체가 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 항체의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 고형 종양 또는 혈액 악성종양)을 치료하는데 사용된다.

[0094] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 니볼루맙과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙), 인터페론 감마, CD27 효능제 (예를 들어, 바릴리루맙), IDO 억제제 (예를 들어, 에파카도스타트), CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이필리루맙), CSF1R 억제제 (예를 들어, 카비말리주맙), OX40 효능제 (예를 들어, BMS 986178) 또는 KIR 억제제 (예를 들어, 리틸루맙), 또는 그의 임의의 조합과 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0095] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 렘브롤리주맙과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 화학요법 (예를 들어, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 독소루비신, 겐시타빈, 시스플라틴, 또는 아자시티딘), DNMT 억제제 (예를 들어, 구아테시타빈), 수용체 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 닌테다닙), CSF1R 억제제 (예를 들어, 펙시다르티닙 또는 ARRY-382), BTK 억제제 (예를 들어, 아칼라브루티닙), PARP 억제제 (예를 들어, 니라파립), IDO 억제제 (예를 들어, 에파카도스타트), FOLR1을 표적화하는 면역접합체 (예를 들어, 미르베투스맙 소라브탄신), B7-H3 억제제 (예를 들어, 에노블리루주맙) 또는 그의 임의의 조합과 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0096] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 아테졸리주맙과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 ANG2/VEGF 억제제 (예를 들어, 바누시주맙), CSF1R 억제제 (예를 들어, 에막투주맙), 화학요법 (예를 들어, 독소루비신 또는 백금-기반 화학요법, 임의로 추가로 VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)와 조합됨), 또는 그의 임의의 조합과 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0097] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 두르발루맙과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 트레멜리루맙), 화학요법 (예를 들어, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 또는 아자시티딘), PARP 억제제 (예를 들어, 올라파립), VEGF 억제제 (예를 들어, 세디라닙), 암 백신 (예를 들어, 다중-에피토프 항-폴레이트 수용체 펩티드 백신 TPIV 200), TLR8 효능제 (예를 들어, 모톨리모드), 또는 그의 임의의 조합과 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0098] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 아벨루맙과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 화학요법 (예를 들어, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 또는 독소루비신), HDAC 억제제 (예를 들어, 엔티노스타트), FAK 억제제 (예를 들어, 데팍티닙) 또는 그의 임의의 조합과 조합되어

투여되거나 사용된다.

- [0099] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 TLR8 효능제 (예를 들어, 모톨리모드), 화학요법제 (예를 들어, 독소루비신, 파클리탁셀, 카르보플라틴, 블레오마이신, 에토포시드, 도세탁셀, 또는 다사티닙), OX40 효능제 (예를 들어, BMS 986178 또는 INCAGN-1949), CSF1R 억제제 (예를 들어, 에막투주맙 또는 펙시다르티닙), VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙), NKG2 억제제 (예를 들어, 모날리주맙), B7-H3 억제제 (예를 들어, 에노블리투주맙), CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이필리무맙), 재조합 인터류킨-10 (예를 들어, PEG화 재조합 인간 인터류킨-10 AM0010), CD40 효능제 (예를 들어, RG-7876), ANG2/VEGF 억제제 (예를 들어, 바누시주맙), B7-H3 및 CD3 둘 다를 표적화하는 분자 (예를 들어, MGD-009), PD-L1/VISTA 억제제 (예를 들어, CA-170), IDO 억제제 (예를 들어, 에파카도스타트), 백신 (예를 들어, ANZ-207, DPX-Survivac, CDX1401, 또는 이중-shRNA-푸린/GMCSF-발현 자가 종양 세포 백신 (비길(VIGIL)®)), CEACAM 억제제 (예를 들어, MK-6018), PARP 억제제 (예를 들어, 올라파립 또는 BGB-290), 호르몬 (예를 들어, 류프로렐린), MIF 억제제 (예를 들어, 이말루맙), 또는 그의 임의의 조합과 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0100] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 CTLA-4 억제제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 분자 (예를 들어, 이필리무맙)와 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0101] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-L1 항체 분자 (예를 들어, 아벨루맙)와 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0102] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 아벨루맙과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 국부 방사선 요법, 재조합 인터페론 베타, MCPyV TAG-특이적 폴리클로날 자가 CD8-양성 T 세포 백신, 또는 그의 조합과 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0103] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 유전자 조작된 종양용해 바이러스 (예를 들어, 탈리모젠 라허파렙백)과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 방사선 요법과 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0104] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 니볼루맙) 및/또는 항-CTLA-4 항체 분자 (예를 들어, 이필리무맙)와 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 방사선 요법 (예를 들어, 정위 신체 방사선 요법 (SBRT))과 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0105] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 유전자 조작된 종양용해 바이러스 (예를 들어, 탈리모젠 라허파렙백)과 조합된 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 니볼루맙)와 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0106] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-L1 항체 분자 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 VEGF 억제제 (예를 들어, 항-VEGF 항체 분자, 예를 들어, 베바시주맙)와 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0107] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 면역자극제 (예를 들어, 폴리 ICLC)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자 (예를 들어, 두르발루맙)와 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 CTLA-4 억제제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 분자 (예를 들어, 트레멜리무맙)와 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0108] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 니볼루맙과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 화학요법제, 인터페론 감마, CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이필리무맙), 항체-약물 접합체 (예를 들어, 로발피투주맙 테시린), CXCR4 억제제 (예를 들어, 울로쿠플루맙), OX40 효능제 (예를 들어, BMS 986178) 또는 그의 임의의 조합과 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0109] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 캄브롤리주맙과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 화학요법제 (예를 들어, 백금-기반 화학요법제, 파클리탁셀, 에토포시드, 또는 이리노테칸), 융합 단백질 (예를 들어, DEC-205/NY-ESO-1 융합 단백질 CDX-1401), 방사선 요법, 또는 그의 임의의 조합과 조합되어 투여되거나 사용된다.
- [0110] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)와 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 PD-1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 PD-1 억제제), 예를 들어, 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 항-PD-1 항체 분자), 예를 들어, PDR001과 조합되어 투여되거나 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 아테졸리주맙과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 추가로 화학요법제 (예를 들어, 카르보플라틴 또는 에토포시드), 인터페론 감마, CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이필리무맙), 항체-약물 접합체 (예를 들어, 로발피투주맙 테시린), CXCR4 억제제 (예를 들어, 울로쿠플

루맵), OX40 효능제 (예를 들어, BMS 986178), 또는 그의 임의의 조합과 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0111] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 두르발루맵과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 트레멜리루맵), 화학요법제 (예를 들어, 카르보플라틴 또는 에토포시드), PARP 억제제 (예를 들어, 올라파립), 방사선 요법, 또는 그의 임의의 조합과 조합되어 투여되거나 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 OX40 효능제 (예를 들어, BMS 986178), CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이필리루맵) 또는 둘 다와 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0112] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 시토카인과 조합되어 투여되거나 사용된다. 시토카인은 항-TIM-3 항체 분자에 대한 융합 분자로서, 또는 개별 조성물로서 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는, 예를 들어 융합 분자로서 또는 개별 조성물로서 1, 2, 3종 또는 그 초과 시토카인과 조합되어 투여되거나 사용된다. 한 실시양태에서, 시토카인은 IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 또는 IL-21 중 1, 2, 3종 또는 그 초과로부터 선택된 인터류킨 (IL)이다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 표적 (예를 들어, TIM-3)에 대한 제1 결합 특이성, 제2 표적 (예를 들어, PD-1, LAG-3, 또는 PD-L1)에 대한 제2 결합 특이성을 갖고, 인터류킨 (예를 들어, IL-12) 도메인, 예를 들어 전장 IL-12 또는 그의 부분에 임의로 연결된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자 및 시토카인의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 고형 종양)을 치료하는데 사용된다.

[0113] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 HLA C에 대해 특이적인 항체, 예를 들어 킬러-세포 이뮤노글로불린-유사 수용체에 대해 특이적인 항체 (또한 본원에서 "항-KIR 항체"로 지칭됨)와 조합되어 투여되거나 사용된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자 및 항-KIR 항체의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 고형 종양, 예를 들어 진행성 고형 종양)을 치료하는데 사용된다.

[0114] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 세포 면역요법 (예를 들어, 프로벤지(PROVENGE)®) (예를 들어, 시푸류셀-T))과 조합되어 투여되거나 사용되고, 임의로 시클로포스파미드와 조합되어 투여되거나 사용된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자, 프로벤지® 및/또는 시클로포스파미드의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 전립선암, 예를 들어 진행성 전립선암)을 치료하는데 사용된다.

[0115] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 백신, 예를 들어 암 백신 (예를 들어, 수지상 세포 신장 암종 (DC-RCC) 백신)과 조합되어 투여되거나 사용된다. 한 실시양태에서, 백신은 펩티드-기반, DNA-기반, RNA-기반, 또는 항원-기반, 또는 그의 조합이다. 실시양태에서, 백신은 1종 이상의 펩티드, 핵산 (예를 들어, DNA 또는 RNA), 항원, 또는 그의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자 및 DC-RCC 백신의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 신암종, 예를 들어 전이성 신세포 암종 (RCC) 또는 투명 세포 신세포 암종 (CCRCC))을 치료하는데 사용된다.

[0116] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 아주반트와 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0117] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 화학요법 및/또는 면역요법과 조합되어 투여되거나 사용된다. 예를 들어, 항-TIM-3 항체 분자는 단독으로 또는 다음 중 1종 이상과 조합되어 골수종을 치료하는데 사용될 수 있다: 화학요법 또는 다른 항암제 (예를 들어, 탈리도미드 유사체, 예를 들어 레날리도미드), 항-PD-1 항체 분자, 종양 항원-펩스 수지상 세포, 종양 세포 및 수지상 세포의 융합 (예를 들어, 전기융합), 또는 악성 형질 세포에 의해 생산된 이뮤노글로불린 이디오타입을 사용한 백신접종. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 골수종, 예를 들어 다발성 골수종을 치료하기 위해 항-PD-1 항체 분자와 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0118] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 폐암, 예를 들어 비소세포 폐암을 치료하기 위해 화학요법과 조합되어 투여되거나 사용된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 폐암을 치료하기 위해 표준 폐, 예를 들어 NSCLC, 화학요법, 예를 들어 백금 이중 요법과 함께 투여되거나 사용된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 진행성 또는 전이성 암을 갖는 대상체 (예를 들어, 전이성 및 재발성 NSCL 암을 갖는 환자)에서 인돌아민-피롤 2,3-디옥시게나제 (IDO) 억제제 (예를 들어, (4E)-4-[(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-니트로소메틸렌]-1,2,5-옥사디아졸-3-아민 (또한 INCB24360으로 공지됨), 인독시모드 (1-메틸-D-트립토판), α-시클로헥실-5H-이미다조[5,1-a]이소인돌-5-에탄올 (또한 NLG919로 공지됨) 등)와 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0119] 또 다른 실시양태에서, 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 다음 중 1종 이상과 조합되어 투여되거나 사용된다: 면역-기반 전략 (예를 들어, 인터류킨-2 또는 인터페론-α), 표적화제 (예를 들어, VEGF 억제제, 예컨대 VEGF에 대한 모노클로날 항체); VEGF 티로신 키나제 억제제, 예컨대 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙 및 파조

파닙; RNAi 억제제; 또는 VEGF 신호전달의 하류 매개자의 억제제, 예를 들어 포유동물 라파마이신 표적 (mTOR) 의 억제제, 예를 들어 에베롤리무스 및 템시롤리무스. 임의의 상기 조합은 신암, 예를 들어 신세포 암종 (RCC) (예를 들어, 투명 세포 신세포 암종 (CCRCC) 또는 비-투명 세포 신세포 암종 (nccRCC)) 또는 전이성 RCC, 또는 간암 (예를 들어, 간세포성 암종)을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0120] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 MEK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 MEK 억제제)와 조합되어 투여되거나 사용된다. 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자 및 MEK 억제제의 조합은 암 (예를 들어, 본원에 기재된 암)을 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 조합으로 치료되는 암은 흑색종, 결장직장암, 비소세포 폐암, 난소암, 유방암, 전립선암, 췌장암, 혈액 악성종양 또는 신세포 암종으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 암은 BRAF 돌연변이 (예를 들어, BRAF V600E 돌연변이), BRAF 야생형, KRAS 야생형 또는 활성화 KRAS 돌연변이를 포함한다. 암은 초기, 중기 또는 후기일 수 있다.

[0121] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 옥살리플라틴, 류코보린 또는 5-FU 중 1, 2종 또는 모두와 조합되어 투여되거나 사용된다 (예를 들어, 폴폭스 공동-치료). 대안적으로 또는 조합으로, 조합은 VEGF 억제제 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 VEGF 억제제)를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자, 폴폭스 공동-치료, 및 VEGF 억제제의 조합은 암 (예를 들어, 본원에 기재된 암)을 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 조합으로 치료되는 암은 흑색종, 결장직장암, 비소세포 폐암, 난소암, 유방암, 전립선암, 췌장암, 혈액 악성종양 또는 신세포 암종으로부터 선택된다. 암은 초기, 중기 또는 후기일 수 있다.

[0122] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 신세포 암종 및 다른 고형 종양을 치료하기 위해 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 악시티닙)와 함께 투여되거나 사용된다.

[0123] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 4-1BB 수용체 표적화제 (예를 들어, 4-1BB (CD-137)를 통한 신호전달을 자극하는 항체, 예를 들어 PF-2566)와 함께 투여되거나 사용된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 악시티닙) 및 4-1BB 수용체 표적화제와 조합되어 투여되거나 사용된다.

[0124] 항-TIM-3 항체 분자는 물질, 예를 들어 세포독성제 또는 모이어티 (예를 들어, 치료 약물; 방사선 방출 화합물; 식물, 진균, 또는 박테리아 기원의 분자; 또는 생물학적 단백질 (예를 들어, 단백질 독소) 또는 입자 (예를 들어, 재조합 바이러스 입자, 예를 들어 바이러스 코트 단백질을 통한 것)에 결합될 수 있다. 예를 들어, 항체는 방사성 동위원소, 예컨대 α -, β -, 또는 γ -방출체, 또는 β - 및 γ -방출체에 커플링될 수 있다.

[0125] 면역조절제

[0126] 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 1종 이상의 면역조절제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0127] 특정 실시양태에서, 면역조절제는 면역 체크포인트 분자의 억제제이다. 한 실시양태에서, 면역조절제는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF 베타의 억제제이다. 한 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 PD-1, PD-L1, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), CTLA-4, 또는 그의 임의의 조합을 억제한다.

[0128] 억제 분자의 억제는 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서 수행될 수 있다. 실시양태에서, 억제 핵산 (예를 들어, dsRNA, siRNA 또는 shRNA)이 억제 분자의 발현을 억제하는데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 억제 신호의 억제제는 억제 분자에 결합하는 폴리펩티드 예를 들어, 가용성 리간드 (예를 들어, PD-1-Ig 또는 CTLA-4 Ig), 또는 항체 분자; 예를 들어, PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), CTLA-4, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF 베타, 또는 그의 조합에 결합하는 항체 분자이다.

[0129] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 이중특이적 또는 다중특이적 항체 분자 형태이다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 TIM-3에 대한 제1 결합 특이성 및 제2 결합 특이성, 예를 들어 PD-1, PD-L1, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), LAG-3, 또는 PD-L2에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 (i) PD-1 또는 PD-L1 (ii) 및 TIM-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 TIM-3 및 LAG-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 TIM-3 및 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5)에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 TIM-3 및 CEACAM-1에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 TIM-3 및 CEACAM-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 TIM-3 및 CEACAM-5에 결합한다.

[0130] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 이중특이적 또는 다중특이적 항체 분자와 조합되어 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항

체 분자는 PD-1 및 PD-L2에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5) 및 LAG-3에 결합한다.

[0131] 상기 분자의 임의의 조합은 다중특이적 항체 분자, 예를 들어 TIM-3에 대한 제1 결합 특이성, 및 PD-1, PD-L1, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), LAG-3, 또는 PD-L2 중 2종 이상에 대한 제2 및 제3 결합 특이성을 포함하는 삼중특이적 항체로 제조될 수 있다.

[0132] 특정 실시양태에서, 면역조절제는 PD-1, 예를 들어 인간 PD-1의 억제제이다. 또 다른 실시양태에서, 면역조절제는 PD-L1, 예를 들어 인간 PD-L1의 억제제이다. 한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제는 PD-1 또는 PD-L1에 대한 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체 분자)이다.

[0133] PD-1 또는 PD-L1 억제제와 항-TIM-3 항체 분자의 조합은 추가로 1종 이상의 추가의 면역조절제를 포함할 수 있고, 예를 들어 LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5) 또는 CTLA-4의 억제제와 조합될 수 있다. 한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자)는 항-TIM-3 항체 분자 및 LAG-3 억제제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체 분자)와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자)는 항-TIM-3 항체 분자 및 CEACAM 억제제 (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5 억제제), 예를 들어, 항-CEACAM 항체 분자와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자)는 항-TIM-3 항체 분자 및 CEACAM-1 억제제 (예를 들어, 항-CEACAM-1 항체 분자)와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자)는 항-TIM-3 항체 분자 및 CEACAM-5 억제제 (예를 들어, 항-CEACAM-5 항체 분자)와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자)는 항-TIM-3 항체 분자, LAG-3 억제제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체 분자), 및 TIM-3 억제제 (예를 들어, 항-TIM-3 항체 분자)와 조합되어 투여된다. 면역조절제와 항-TIM-3 항체 분자 및 PD-1 억제제 (예를 들어, PD-L2, CTLA-4, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF 베타 중 1종 이상)의 다른 조합이 또한 본 발명 내에 포함된다. 관련 기술분야에 공지되어 있거나 또는 본원에 개시된 항체 분자 중 임의의 것은 체크포인트 분자의 억제제의 상기 조합에 사용될 수 있다.

[0134] 다른 실시양태에서, 면역조절제는 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), 예를 들어 인간 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5)의 억제제이다. 한 실시양태에서, 면역조절제는 CEACAM-1, 예를 들어 인간 CEACAM-1의 억제제이다. 또 다른 실시양태에서, 면역조절제는 CEACAM-3, 예를 들어 인간 CEACAM-3의 억제제이다. 또 다른 실시양태에서, 면역조절제는 CEACAM-5, 예를 들어 인간 CEACAM-5의 억제제이다. 한 실시양태에서, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5)의 억제제는 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5)에 대한 항체 분자이다. CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5) 억제제 및 항-TIM-3 항체 분자의 조합은 추가로 1종 이상의 추가의 면역조절제를 포함할 수 있고, 예를 들어, LAG-3, PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4의 억제제와 조합될 수 있다.

[0135] 다른 실시양태에서, 면역조절제는 LAG-3, 예를 들어 인간 LAG-3의 억제제이다. 한 실시양태에서, LAG-3의 억제제는 LAG-3에 대한 항체 분자이다. LAG-3 억제제 및 항-TIM-3 항체 분자의 조합은 추가로 1종 이상의 추가의 면역조절제를 포함할 수 있고, 예를 들어, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4의 억제제와 조합될 수 있다.

[0136] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 (예를 들어, 항원-제시 조합으로부터 선택된 치료제와의 조합)에 사용되는 면역조절제는 공동자극 분자의 활성화제 또는 효능제이다. 한 실시양태에서, 공동자극 분자의 효능제는 OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 효능제 (예를 들어, 효능 작용 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합체)로부터 선택된다.

[0137] 다른 실시양태에서, 면역조절제는 GITR 효능제이다. 한 실시양태에서, GITR 효능제는 GITR에 대한 항체 분자이다. 항-GITR 항체 분자 및 항-TIM-3 항체 분자는 개별 항체 조성물 형태, 또는 이중특이적 항체 분자로 존재할 수 있다. GITR 효능제와 항-TIM-3 항체 분자의 조합은 추가로 1종 이상의 추가의 면역조절제를 포함할 수 있고, 예를 들어 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), 또는 LAG-3의 억제제와 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 GITR 및 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), 또는 LAG-3에 결합하는 이중특이적 항체이다. 다른 실시양태에서, GITR 효능제는 공동자극 분자, 예를 들어, OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB

(CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 효능제의 1종 이상의 추가의 활성화제와 조합되어 투여될 수 있다.

- [0138] 다른 실시양태에서, 면역조절제는 OX40 효능제이다. 한 실시양태에서, OX40 효능제는 OX40에 대한 항체 분자이다. OX40 항체 분자 및 항-TIM-3 항체 분자는 개별 항체 조성물 형태, 또는 이중특이적 항체 분자로 존재할 수 있다. OX40 효능제와 항-TIM-3 항체 분자의 조합은 추가로 1종 이상의 추가의 면역조절제를 포함할 수 있고, 예를 들어 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), 또는 LAG-3의 억제제와 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체 분자는 OX40 및 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), 또는 LAG-3에 결합하는 이중특이적 항체이다. 다른 실시양태에서, OX40 효능제는 다른 공동자극 분자, 예를 들어, GITR, CD2, CD27, CD28, CD3, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 효능제와 조합되어 투여될 수 있다.
- [0139] 체크포인트 억제제의 억제제 또는 공동자극 분자의 효능제의 단지 예시적인 조합이 본원에 제공된다는 것에 유의한다. 이들 작용제의 추가의 조합은 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0140] 바이오마커
- [0141] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것은 대상체 (예를 들어 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 갖는 대상체)에서 본원에 기재된 요법 (예를 들어, 단독요법 또는 조합 요법)의 유효성을 평가 또는 모니터링하는 것을 추가로 포함한다. 방법은 요법에 대한 유효성의 값을 획득하는 것을 포함하며, 여기서 상기 값은 요법의 유효성을 나타낸다.
- [0142] 실시양태에서, 요법에 대한 유효성의 값은 하기 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 초과 (예를 들어, 모두)의 측정을 포함한다:
- [0143] (i) 종양 침윤 림프구 (TIL) 표현형의 파라미터;
- [0144] (ii) 골수 세포 집단의 파라미터;
- [0145] (iii) 표면 발현 마커의 파라미터;
- [0146] (iv) 면역 반응의 바이오마커의 파라미터;
- [0147] (v) 전신 시토카인 조정의 파라미터;
- [0148] (vi) 순환 유리 DNA (cfDNA)의 파라미터;
- [0149] (vii) 전신 면역-조정의 파라미터;
- [0150] (viii) 마이크로바이옴의 파라미터;
- [0151] (ix) 순환 면역 세포에서의 활성화 마커의 파라미터; 또는
- [0152] (x) 순환 시토카인의 파라미터.
- [0153] 일부 실시양태에서, TIL 표현형의 파라미터는 대상체에서, 예를 들어 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 TIL 카운트에 대한 헤마톡실린 및 에오신 (H&E) 염색, CD8, FOXP3, CD4 또는 CD3 중 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과 (예를 들어, 모두)의 수준 또는 활성을 포함한다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 골수 세포 집단의 파라미터는 대상체에서, 예를 들어 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 CD68 또는 CD163 중 하나 또는 둘 다의 수준 또는 활성을 포함한다.
- [0155] 일부 실시양태에서, 표면 발현 마커의 파라미터는 대상체에서, 예를 들어 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 TIM-3, PD-1, PD-L1, 또는 LAG-3 중 1, 2, 3종 또는 그 초과 (예를 들어, 모두)의 수준 또는 활성을 포함한다. 특정 실시양태에서, TIM-3, PD-1, PD-L1, 또는 LAG-3의 수준은 면역조직화학 (IHC)에 의해 결정된다. 특정 실시양태에서, TIM-3의 수준이 결정된다.
- [0156] 일부 실시양태에서, 면역 반응의 바이오마커의 파라미터는 대상체에서, 예를 들어 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 샘플)에서 1종 이상의 핵산-기반 마커의 수준 또는 서열을 포함한다.
- [0157] 일부 실시양태에서, 전신 시토카인 조정의 파라미터는 대상체에서, 예를 들어 대상체로부터의 샘플 (예를 들어,

혈액 샘플, 예를 들어 혈장 샘플)에서 IL-18, IFN- γ , ITAC (CXCL11), IL-6, IL-10, IL-4, IL-17, IL-15, 또는 TGF-베타 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8종 또는 그 초과 (예를 들어, 모두)의 수준 또는 활성을 포함한다.

- [0158] 일부 실시양태에서, cfDNA의 파라미터는 대상체에서, 예를 들어 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 혈액 샘플, 예를 들어 혈장 샘플)에서 1종 이상의 순환 중양 DNA (cfDNA) 분자의 서열 또는 수준을 포함한다.
- [0159] 일부 실시양태에서, 전신 면역-조정의 파라미터는 대상체에서, 예를 들어 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 혈액 샘플, 예를 들어 PBMC 샘플)에서 활성화된 면역 세포, 예를 들어 CD3-발현 세포, CD8-발현 세포, 또는 둘 다의 표현형 특징화를 포함한다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 마이크로바이옴의 파라미터는 대상체에서, 예를 들어 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 대변 샘플)에서 마이크로바이옴의 1종 이상의 유전자의 서열 또는 발현 수준을 포함한다.
- [0161] 일부 실시양태에서, 순환 면역 세포에서의 활성화 마커의 파라미터는 샘플 (예를 들어, 혈액 샘플, 예를 들어 혈장 샘플)에서 순환 CD8+, HLA-DR+Ki67+, T 세포, IFN- γ , IL-18, 또는 CXCL11 (IFN- γ 유도된 CCK) 발현 세포 중 1, 2, 3, 4, 5종 또는 그 초과 (예를 들어, 모두)의 수준 또는 활성을 포함한다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 순환 시토카인의 파라미터는 대상체에서, 예를 들어 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 혈액 샘플, 예를 들어 혈장 샘플)에서 IL-6의 수준 또는 활성을 포함한다.
- [0163] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 요법은 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자 및 면역 체크포인트 분자의 제2 억제제, 예를 들어, PD-1의 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 분자) 또는 PD-L1의 억제제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자)의 조합을 포함한다.
- [0164] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, (i)-(x) 중 1종 이상의 측정은 대상체로부터 획득된 샘플로부터 취득된다. 일부 실시양태에서, 샘플은 중양 샘플, 혈액 샘플 (예를 들어, 혈장 샘플 또는 PBMC 샘플), 또는 대변 샘플로부터 선택된다.
- [0165] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 대상체는 요법을 제공받기 전, 그 동안, 또는 제공받은 후에 평가된다.
- [0166] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, (i)-(x) 중 1종 이상의 측정은 유전자 발현, 유동 세포 측정법 또는 단백질 발현 중 1종 이상에 대한 프로파일을 평가한다.
- [0167] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 대상체 또는 샘플에서 순환 CD8+, HLA-DR+Ki67+, T 세포, IFN- γ , IL-18, 또는 CXCL11 (IFN- γ 유도된 CCK) 발현 세포 중 1, 2, 3, 4, 5종 또는 그 초과 (예를 들어, 모두)의 증가된 수준 또는 활성의 존재, 및/또는 IL-6의 감소된 수준 또는 활성의 존재는 요법의 유효성의 양성 예측인자이다.
- [0168] 대안적으로, 또는 본원에 개시된 방법과 조합하여, 상기 값에 대응하여 하기 중 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과 (예를 들어, 모두)를 수행한다:
- [0169] (i) 대상체에게 요법을 투여함;
- [0170] (ii) 요법의 변경된 용량을 투여함;
- [0171] (iii) 요법의 스케줄 또는 시간 경과를 변경함;
- [0172] (iv) 대상체에게 요법과 조합하여 추가의 작용제 (예를 들어, 본원에 기재된 치료제)를 투여함; 또는
- [0173] (v) 대상체에게 대체 요법을 투여함.
- [0174] 추가의 실시양태
- [0175] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 대상체 또는 샘플 (예를 들어, 암 세포 및/또는 면역 세포 예컨대 TIL을 포함하는 대상체의 샘플)에서 TIM-3의 존재를 확인하여, TIM-3에 대한 값을 제공하는 것을 포함한다. 방법은 TIM-3 값을 참조 값, 예를 들어 대조군 값과 비교하는 것을 추가로 포함할 수 있다. TIM-3 값이 참조 값, 예를 들어 대조군 값보다 큰 경우, 치료 유효량의 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를, 임의로 본원에 기재된 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 대상체에게 투여하여 암을 치료한다.
- [0176] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 대상체 또는 샘플 (예를 들어, 암 세포 및/또는 면역 세포 예컨대 TIL을 포함하는 대상체의 샘플)에서 PD-L1의 존재를 확인하여, PD-L1에 대한 값을 제공하

는 것을 포함한다. 방법은 PD-L1 값을 참조 값, 예를 들어 대조군 값과 비교하는 것을 추가로 포함할 수 있다. PD-L1 값이 참조 값, 예를 들어 대조군 값보다 큰 경우, 치료 유효량의 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를, 임의로 본원에 기재된 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 대상체에게 투여하여 암을 치료한다.

[0177] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 중 임의의 것은 대상체 또는 샘플 (예를 들어, 암 세포 및 임의로 면역 세포, 예컨대 TIL을 포함하는 대상체의 샘플)에서 PD-L1, CD8, 또는 IFN- γ 중 1, 2종 또는 모두의 존재를 확인 하여, PD-L1, CD8, 및 IFN- γ 중 1, 2종 또는 모두에 대한 값을 제공하는 것을 추가로 포함한다. 방법은 PD-L1, CD8, 및/또는 IFN- γ 값을 참조 값, 예를 들어 대조군 값과 비교하는 것을 추가로 포함할 수 있다. PD-L1, CD8, 및/또는 IFN- γ 값이 참조 값, 예를 들어 대조군 값보다 큰 경우, 치료 유효량의 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를, 임의로 본원에 기재된 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 대상체에게 투여하여 암을 치료한다.

[0178] 대상체는 본원에 기재된 암, 예컨대 고형 종양 또는 혈액암, 예를 들어, 난소암, 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC)), 중피종, 피부암 (예를 들어, 메르켈 세포 암종 (MCC) 또는 흑색종), 신장 암 (예를 들어, 신세포 암종), 방광암, 연부 조직 육종 (예를 들어, 혈관주위세포종 (HPC)), 골암 (예를 들어, 골 육종), 결장직장암, 췌장암, 비인두암, 유방암, 십이지장암, 자궁내막암, 선암종 (미지의 선암종), 간암 (예를 들어, 간세포성 암종), 담관암종, 육종, 골수이형성 증후군 (MDS) (예를 들어, 고위험 MDS), 백혈병 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 AML 또는 신생 AML), 림프종, 또는 골수종을 가질 수 있다.

[0179] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0180] 본 발명의 다른 특색, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 도면으로부터, 및 청구범위로부터 분명할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0181] TIM-3은 다수의 선천성 면역 세포, 예를 들어, 골수 세포 상에서 구성적으로 발현된다. 발현은 활성화 T 세포 및 조절 T 세포 상에서 유도된다. TIM-3에 대한 리간드는, 예를 들어, PtdSer, CEACAM1, HMGB1, 및 갈락틴-9를 포함한다. 항-TIM-3 차단은 이펙터 세포의 활성을 회복시킬 수 있고, Treg의 억제 활성을 감소시킬 수 있고, 항-PD-1/PD-L1 항종양 및 항바이러스 활성을 증진시킬 수 있다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는, PD-1 차단과 조합되어, TIM-3/PtdSer 상호작용을 차단하고, 골수 세포로부터의 염증성 시토카인 분비를 증가시키고, 시험관내 MLR 반응을 증진시키고, 기능장애 CD8+ T 세포에 기능을 회복시키고, 강력한 종양내 Treg, 종양-연관 수지상 세포, 및 골수 유래 억제 세포를 탈 프로그래밍할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0182] 따라서, 적어도 부분적으로, TIM-3에 대해 높은 친화도 및 특이성을 갖는 항체 분자 (예를 들어, 인간화 항체 분자)가 본원에 개시된다. 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 제약 조성물 및 용량 제제가 또한 제공된다. 본원에 개시된 항-TIM-3 항체 분자는 장애, 예컨대 암성 장애 (예를 들어, 고형 종양 및 혈액암), 뿐만 아니라 감염성 질환 (예를 들어, 만성 감염성 장애 또는 패혈증)을 치료 또는 예방하기 위해 (단독으로 또는 다른 치료제, 절차 또는 양식과 조합되어) 사용될 수 있다. 따라서, 항-TIM-3 항체 분자를 사용하여 다양한 장애를 치료하기 위한, 투여 요법을 포함한 방법이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 균일 또는 고정 용량으로 투여되거나 사용된다.

[0183] 정의

[0184] 추가의 용어가 하기 및 본원 전반에 걸쳐 정의된다.

[0185] 본원에 사용된 단수 형태는 하나 또는 하나 초과 (예를 들어 적어도 하나)의 항목의 문법적 대상을 지칭한다.

[0186] 용어 "또는"은, 달리 문맥에서 명확하게 나타내지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하는 것으로 본원에 사용되고, 그와 상호교환가능하게 사용된다.

[0187] "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 속성 또는 정확성을 고려했을 때 측정된 양에 대한 허용되는 오차 정도를 의미할 것이다. 예시적인 오차 정도는 소정의 값 또는 값들의 범위의 20 퍼센트 (%) 이내, 전형적으로 10% 이내, 보다 전형적으로 5% 이내이다.

[0188] "조합" 또는 "와 조합되어"는 요법 또는 치료제가 동일한 시점에 투여되고/거나 함께 전달하기 위해 제제화되어야 함을 의도하지는 않으나, 이러한 전달 방법은 본원에 기재된 범주 내에 포함된다. 조합에서의 치료제는 1종

이상의 다른 추가의 요법 또는 치료제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 치료제 또는 치료 프로토콜은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 작용제는 그러한 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 추가로, 이 조합에 이용되는 추가의 치료제가 단일 조성물로 함께 투여될 수 있거나 또는 상이한 조성물로 개별적으로 투여될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 일반적으로, 조합되어 사용되는 추가의 치료제는 이들이 개별적으로 사용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준으로 사용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합되어 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 것들보다 낮은 것이다.

- [0189] 실시양태에서, 추가의 치료제는 치료 용량 또는 치료 용량보다 낮은 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 제2 치료제의 농도는 제2 치료제가 제1 치료제, 예를 들어 항-TIM-3 항체 분자와 조합되어 투여되는 경우에 제2 치료제가 개별적으로 투여되는 경우보다 낮다. 특정 실시양태에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 제1 치료제의 농도는 제1 치료제가 제2 치료제와 조합되어 투여되는 경우에 제1 치료제가 개별적으로 투여되는 경우보다 낮다. 특정 실시양태에서, 조합 요법에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 제2 치료제의 농도는 단독요법으로서의 제2 치료제의 치료 용량보다 낮고, 예를 들어 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 또는 80-90% 더 낮다. 특정 실시양태에서, 조합 요법에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 제1 치료제의 농도는 단독요법으로서의 제1 치료제의 치료 용량보다 낮고, 예를 들어 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 또는 80-90% 더 낮다.
- [0190] 용어 "억제", "억제제", 또는 "길항제"는 주어진 분자, 예를 들어 면역 체크포인트 억제제의 특정 파라미터, 예를 들어 활성의 감소를 포함한다. 예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40% 또는 그 초과에 활성, 예를 들어 PD-1 또는 PD-L1 활성의 억제가 이 용어에 포함된다. 따라서, 억제가 100%일 필요는 없다.
- [0191] 용어 "활성화", "활성화제", 또는 "효능제"는 주어진 분자, 예를 들어 공동자극 분자의 특정 파라미터, 예를 들어 활성의 증가를 포함한다. 예를 들어, 적어도 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 그 초과에 활성, 예를 들어 공동자극 활성의 증가가 이 용어에 포함된다.
- [0192] 용어 "항암 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 암 세포의 수의 감소, 전이의 수의 감소, 기대 수명의 증가, 암 세포 증식의 감소, 암 세포 생존의 감소, 또는 암성 상태와 연관된 다양한 생리학적 증상의 호전을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타내어질 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항암 효과"는 또한 먼저 암 발생의 예방에서 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 나타내어질 수 있다.
- [0193] 용어 "항종양 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 종양 세포의 수의 감소, 종양 세포 증식의 감소, 또는 종양 세포 생존의 감소를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타내어질 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다.
- [0194] 용어 "암"은 이상 세포의 신속하고 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국부로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예가 본원에 기재되어 있고, 고형 종양, 예를 들어, 폐암, 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신암, 간암, 및 뇌암, 및 혈액 악성종양, 예를 들어, 림프종 및 백혈병 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어 "종양" 및 "암"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 예를 들어 용어 둘 다는 고형 및 액상, 예를 들어 미만성 또는 순환 종양을 포괄한다. 본원에 사용된 용어 "암" 또는 "종양"은 전암성, 뿐만 아니라 악성 암 및 종양을 포함한다.
- [0195] 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 면역계 세포, 예컨대 보조 세포 (예를 들어, B-세포, 수지상 세포 등)를 지칭하며, 이는 그의 표면 상에 주요 조직적합성 복합체 (MHC)와 복합체화된 외래 항원을 디스플레이한다. T-세포는 그의 T-세포 수용체 (TCR)를 사용하여 이들 복합체를 인식할 수 있다. APC는 항원을 프로세싱하고 이들을 T-세포에 제시한다.
- [0196] 용어 "공동자극 분자"는 공동자극 리간드에 특이적으로 결합하여, T 세포에 의한 공동자극 반응, 예컨대 비제한적으로 증식을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공동자극 분자는 효율적인 면역 반응에 필요한 항원 수용체 이외의 다른 세포 표면 분자 또는 그의 리간드이다. 공동자극 분자는 MHC 부류 I 분자, TNF 수용체 단백질, 이뮤노글로불린-유사 단백질, 시토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), 4-1BB (CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS (CD278), GITR, BAFTR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R

베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0197] 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터 세포" 또는 "이펙터 세포"는 면역 반응, 예를 들어 면역 이펙터 반응의 촉진에 수반되는 세포를 지칭한다. 면역 이펙터 세포의 예는 T 세포, 예를 들어 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 킬러 (NK) 세포, 자연 킬러 T (NKT) 세포, 비만 세포 및 골수-유래 식세포를 포함한다.

[0198] 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터" 또는 "이펙터" "기능" 또는 "반응"은 표적 세포의 면역 공격을 증진 또는 촉진하는, 예를 들어 면역 이펙터 세포의, 기능 또는 반응을 지칭한다. 예를 들어, 면역 이펙터 기능 또는 반응은 표적 세포의 사멸, 또는 성장 또는 증식의 억제를 촉진하는 T 또는 NK 세포의 특성을 지칭한다. T 세포의 경우에, 1차 자극 및 공동자극은 면역 이펙터 기능 또는 반응의 예이다.

[0199] 용어 "이펙터 기능"은 세포의 특화된 기능을 지칭한다. T 세포의 이펙터 기능은, 예를 들어 시토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다.

[0200] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 1종 이상의 요법의 투여로부터 유발되는 장애, 예를 들어 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 호전, 또는 상기 장애의 1종 이상의 증상 (바람직하게는, 1종 이상의 식별가능한 증상)의 호전을 지칭한다. 구체적 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 환자에 의해 반드시 식별가능하지는 않을 수 있는 증식성 장애의 적어도 하나의 측정가능한 물리적 파라미터, 예컨대 종양의 성장의 호전을 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 예를 들어 식별가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다로 증식성 장애의 진행의 억제를 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암성 세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0201] 본 발명의 조성물, 제제, 및 방법은 명시된 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 명시된 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 그 초과로 동일한 서열을 갖는 폴리펩티드 및 핵산을 포괄한다. 아미노산 서열과 관련하여, 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 및 제2 아미노산 서열이 공통 구조적 도메인 및/또는 공통 기능적 활성을 가질 수 있도록 i) 제2 아미노산 서열 내의 정렬된 아미노산 잔기와 동일하거나 또는 ii) 그의 보존적 치환인 충분한 개수 또는 최소 개수의 아미노산 잔기를 함유하는 제1 아미노산을 지칭하는 것으로 본원에 사용된다. 예를 들어, 아미노산 서열은 참조 서열, 예를 들어 본원에 제공된 서열과 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 공통 구조적 도메인을 함유한다.

[0202] 뉴클레오티드 서열과 관련하여, 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열이 공통 기능적 활성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하거나 또는 공통 구조적 폴리펩티드 도메인 또는 공통 기능적 폴리펩티드 활성을 코딩하도록 제2 핵산 서열 내의 정렬된 뉴클레오티드와 동일한 충분한 개수 또는 최소 개수의 뉴클레오티드를 함유하는 제1 핵산 서열을 지칭하는 것으로 본원에 사용된다. 예를 들어, 뉴클레오티드 서열은 참조 서열, 예를 들어 본원에 제공된 서열과 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는다.

[0203] 용어 "기능적 변이체"는 자연 발생 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖거나, 또는 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되고, 자연 발생 서열의 1종 이상의 활성을 가질 수 있는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0204] 서열 사이의 상동성 또는 서열 동일성 (이들 용어는 본원에서 상호교환가능하게 사용됨)의 계산은 하기와 같이 수행된다.

[0205] 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 퍼센트 동일성을 결정하기 위해, 서열을 최적 비교 목적으로 정렬한다 (예를 들어, 최적 정렬을 위해 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 갭을 도입할 수 있고, 비-상동 서열은 비교 목적상 무시될 수 있음). 바람직한 실시양태에서, 비교 목적상 정렬된 참조 서열의 길이는 참조 서열의 길이의 적어도 30%, 바람직하게는 적어도 40%, 보다 바람직하게는 적어도 50%, 60%, 및 보다 더 바람직하게는 적어도 70%, 80%, 90%, 100%이다. 이어서, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오티드 위치에서 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드가 비교된다. 제1 서열 내의 위치가 제2 서열 내의 상응하는 위치와

동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드에 의해 점유되는 경우에 분자는 그 위치에서 동일하다 (본원에 사용된 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 "동일성"은 아미노산 또는 핵산 "상동성"과 동등함).

- [0206] 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려한, 서열이 공유하는 동일한 위치의 수의 함수이다.
- [0207] 서열의 비교 및 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 블로섬 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4, 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지 내 GAP 프로그램 (www.gcg.com에서 이용가능함)에 통합된 문헌 [Needleman and Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)] 알고리즘을 사용하여 결정된다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 NWSgapdna.CMP 매트릭스, 및 갭 가중치 40, 50, 60, 70 또는 80, 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지 내 GAP 프로그램 (www.gcg.com에서 이용가능함)을 사용하여 결정된다. 특히 바람직한 파라미터 세트 (및 달리 명시되지 않는 한 사용되어야 하는 것)는 갭 패널티 12, 갭 연장 패널티 4, 및 프레임시프트 갭 패널티 5를 사용하는 블로섬 62 점수화 매트릭스이다.
- [0208] 2개의 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 패널티 12 및 갭 패널티 4를 사용하여 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 통합된 문헌 [E. Meyers and W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0209] 본원에 기재된 핵산 및 단백질 서열은, 예를 들어 다른 패밀리 구성원 또는 관련 서열을 확인하기 위해, 공공 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로 추가로 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌 [Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. BLAST 뉴클레오티드 검색은 본 발명의 핵산 (서열식별번호: 1) 분자에 대해 상동인 뉴클레오티드 서열을 수득하기 위해 NBLAST 프로그램, 점수 = 100, 워드길이 = 12로 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본 발명의 단백질 분자에 대해 상동인 아미노산 서열을 수득하기 위해 XBLAST 프로그램, 점수 = 50, 워드길이 = 3으로 수행될 수 있다. 비교 목적으로 갭이 있는 정렬을 수득하기 위해, 갭드 BLAST가 문헌 [Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 기재된 바와 같이 이용될 수 있다. BLAST 및 갭드 BLAST 프로그램을 이용하는 경우에, 각각의 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다. www.ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다.
- [0210] 본원에 사용된 용어 "저 엄격도, 중간 엄격도, 고 엄격도 또는 매우 고도의 엄격도 조건 하에서 혼성화"는 혼성화 및 세척을 위한 조건을 기재한다. 혼성화 반응을 수행하기 위한 지침은 문헌 [Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6] (이는 참조로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다. 수성 및 비수성 방법은 상기 참고문헌에 기재되어 있고, 어느 쪽이든 사용될 수 있다. 본원에서 지칭되는 특정 혼성화 조건은 하기와 같다: 1) 저 엄격도 혼성화 조건: 약 45°C에서 6X 염화나트륨/시트르산나트륨 (SSC), 이어서 적어도 50°C에서 0.2X SSC, 0.1% SDS 중 2회 세척 (세척액의 온도는 저 엄격도 조건을 위해 55°C로 증가될 수 있음); 2) 중간 엄격도 혼성화 조건: 약 45°C에서 6X SSC, 이어서 60°C에서 0.2X SSC, 0.1% SDS 중 1회 이상 세척; 3) 고 엄격도 혼성화 조건: 약 45°C에서 6X SSC, 이어서 65°C에서 0.2X SSC, 0.1% SDS 중 1회 이상 세척; 및 바람직하게는 4) 매우 고도의 엄격도 혼성화 조건: 65°C에서 0.5M 인산나트륨, 7% SDS, 이어서 65°C에서 0.2X SSC, 1% SDS 중 1회 이상 세척. 매우 고도의 엄격도 조건 (4)가 바람직한 조건이고, 달리 명시되지 않는 한 사용되어야 하는 것이다.
- [0211] 본 발명의 분자는 그의 기능에 대해 실질적인 효과를 갖지 않는 추가의 보존적 또는 비-필수적 아미노산 치환을 가질 수 있는 것으로 이해된다.
- [0212] 용어 "아미노산"은 아미노 관능기 및 산 관능기를 둘 다 포함하고 자연 발생 아미노산의 중합체에 포함될 수 있는, 천연이든지 또는 합성든지 상관없이, 모든 분자를 포괄하는 것으로 의도된다. 예시적인 아미노산은 자연 발생 아미노산; 그의 유사체, 유도체 및 동종체; 변이 측쇄를 갖는 아미노산 유사체; 및 상기 중 어느 것의 모든 입체이성질체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "아미노산"은D- 또는 L- 광학 이성질체 및 펩티도모방체 둘 다를 포함한다.
- [0213] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기를 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체시키는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 관련 기술분야에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐

산), 비하전된 극성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다.

[0214] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 (단일 체인 경우) 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하도록 본원에 상호교환가능하게 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 비-아미노산이 개재될 수 있다. 용어는 또한 변형된 아미노산 중합체; 예를 들어 디설피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 조작, 예컨대 표지 성분과의 접합을 포괄한다. 폴리펩티드는 천연 공급원으로부터 단리될 수 있거나, 진행 또는 원핵 숙주로부터 재조합 기술에 의해 생산될 수 있거나, 합성 절차의 생성물일 수 있다.

[0215] 용어 "핵산", "핵산 서열", "뉴클레오티드 서열" 또는 "폴리뉴클레오티드 서열" 및 "폴리뉴클레오티드"는 상호교환가능하게 사용된다. 이는 테옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드인 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체 형태 또는 그의 유사체를 지칭한다. 폴리뉴클레오티드는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, 단일-가닥인 경우에 코딩 가닥 또는 비-코딩 (안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 메틸화 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드의 서열은 비-뉴클레오티드 성분에 의해 개재될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 중합 후에, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 추가로 변형될 수 있다. 핵산은 재조합 폴리뉴클레오티드, 또는 자연에서 발생하지 않거나 비자연 배열에서 또 다른 폴리뉴클레오티드에 연결되는 게놈, cDNA, 반합성 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[0216] 본원에 사용된 용어 "단리된"은 그의 기원 또는 천연 환경 (예를 들어, 자연 발생인 경우에 자연 환경)으로부터 분리된 물질을 지칭한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 존재하는 자연 발생 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 단리된 것이 아니지만, 자연계에 공존하는 물질 중 일부 또는 모두로부터 인간 개입에 의해 분리된 동일한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 단리된 것이다. 이러한 폴리뉴클레오티드는 벡터의 일부일 수 있고/거나 이러한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 조성물의 일부일 수 있으며, 이러한 벡터 또는 조성물은 자연에서 발견되는 환경의 일부가 아니라는 점에서 여전히 단리된 것이다.

[0217] 본 발명의 다양한 측면은 하기에서 추가로 상세하게 기재된다. 추가의 정의는 명세서 전체에 걸쳐 제시된다.

[0218] 투여 요법

[0219] 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 대상체에서 장애, 예를 들어, 과다증식성 상태 또는 장애 (예를 들어, 암)를 치료 (예를 들어, 억제, 감소, 호전, 또는 예방)하기 위해 본원에 기재된 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 대상체에게 약 10 mg 내지 약 2000 mg 또는 약 20 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로, 예를 들어, 2주, 3주, 4주, 6주, 또는 8주마다 1회 투여된다.

[0220] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 대상체에서 가용성 TIM-3에 결합하는, 예를 들어 이를 포화시키는 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는, 예를 들어 투여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 내에, 대상체에서 가용성 TIM-3의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98% 결합, 예를 들어 포화를 발생시키는 용량으로 투여된다.

[0221] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는, 예를 들어 투여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 내에, 대상체에서 종양 내 TIM-3의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98% 결합, 예를 들어 점유를 발생시키는 용량으로 투여된다.

[0222] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 대상체에서 가용성 TIM-3의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98% 결합, 예를 들어 포화를 발생시키는 용량; 및 대상체에서 종양 내 TIM-3의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98% 결합, 예를 들어 점유를 발생시키는 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 포화 및/또는 점유는, 예를 들어 투여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 내에 일어난다.

[0223] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 1800 mg, 약 15 mg 내지 약 1600 mg, 약 20 mg 내지 약 1400 mg, 약 25 mg 내지 약 1200 mg, 약 40 mg 내지 약 1800 mg, 약 60 mg 내지 약 1600 mg, 약 80 mg 내지 약 1400 mg, 약 100 mg 내지 약 1200 mg, 약 120 mg 내지 약 1000 mg, 약 140 mg 내지 약 800 mg, 약 160 mg 내지 약 600 mg, 약 180 mg 내지 약 400 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 220 mg 내지 약 260 mg, 약 40 mg 내지 약 1600 mg, 약 40 mg 내지 약 1200 mg, 40 mg 내지 약 1000 mg, 40 mg 내지 약 800 mg, 약 40 mg 내지 약 600 mg, 약 40 mg 내지 약 400 mg, 약 40 mg 내지 약 200 mg, 약 40 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지

약 80 mg, 약 1600 mg 내지 약 1800 mg, 약 1200 mg 내지 약 1800 mg, 약 1000 mg 내지 약 1800 mg, 약 800 mg 내지 약 1800 mg, 약 600 mg 내지 약 1800 mg, 약 400 mg 내지 약 1800 mg, 약 200 mg 내지 약 1800 mg, 약 100 mg 내지 약 1800 mg, 또는 약 80 내지 약 1800 mg의 용량으로, 예를 들어, 2주, 3주, 또는 4주마다 1회 투여된다.

[0224] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 1800 mg, 약 15 mg 내지 약 1600 mg, 약 20 mg 내지 약 1400 mg, 약 25 mg 내지 약 1200 mg, 약 40 mg 내지 약 1800 mg, 약 60 mg 내지 약 1600 mg, 약 80 mg 내지 약 1400 mg, 약 100 mg 내지 약 1200 mg, 약 120 mg 내지 약 1000 mg, 약 140 mg 내지 약 800 mg, 약 160 mg 내지 약 600 mg, 약 180 mg 내지 약 400 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 220 mg 내지 약 260 mg, 약 40 mg 내지 약 1600 mg, 약 40 mg 내지 약 1200 mg, 40 mg 내지 약 1000 mg, 40 mg 내지 약 800 mg, 약 40 mg 내지 약 600 mg, 약 40 mg 내지 약 400 mg, 약 40 mg 내지 약 200 mg, 약 40 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 80 mg, 약 1600 mg 내지 약 1800 mg, 약 1200 mg 내지 약 1800 mg, 약 1000 mg 내지 약 1800 mg, 약 800 mg 내지 약 1800 mg, 약 600 mg 내지 약 1800 mg, 약 400 mg 내지 약 1800 mg, 약 200 mg 내지 약 1800 mg, 약 100 mg 내지 약 1800 mg, 또는 약 80 내지 약 1800 mg의 용량으로, 예를 들어, 2주마다 1회 투여된다.

[0225] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 100 mg, 15 mg 내지 약 95 mg, 약 20 mg 내지 약 90 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 15 mg 내지 약 75 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어, 약 20 mg의 용량으로, 예를 들어, 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어, 약 20 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어, 약 20 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.

[0226] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 40 mg 내지 약 120 mg, 60 mg 내지 약 100 mg, 약 70 mg 내지 약 90 mg, 약 60 mg 내지 약 80 mg, 약 80 mg 내지 약 100mg, 예를 들어, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 또는 약 100 mg의 용량으로, 예를 들어, 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 60 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 80 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 60 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 80 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.

[0227] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 220 mg 내지 약 280 mg, 약 230 mg 및 250 mg, 약 200 mg 내지 약 240 mg, 약 240 mg 내지 약 260 mg, 예를 들어, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 또는 약 300 mg의 용량으로, 예를 들어, 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 220 mg 내지 약 260 mg, 예를 들어, 약 240 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 220 mg 내지 약 260 mg, 예를 들어, 약 240 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.

[0228] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 550 mg 내지 약 950 mg, 약 600 mg 내지 약 900 mg, 약 650 mg 내지 약 925, 약 700 mg 내지 약 900 mg, 예를 들어, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 또는 약 900 mg의 용량으로, 예를 들어, 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 700 mg 내지 약 900 mg, 예를 들어, 약 800 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 700 mg 내지 약 900 mg, 예를 들어, 약 800 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.

[0229] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 900 mg 내지 약 1500 mg, 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 약 1100 mg 및 1300 mg, 약 1000 mg 내지 약 1200, 약 1200 mg 내지 약 1400 mg, 예를 들어, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 또는 약 1500 mg의 용량으로, 예를 들어, 2주, 3주, 또는 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예를 들어, 약 1200 mg의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 약 1400 mg, 예를 들어, 약 1200 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.

[0230] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 20 mg 내지 약 1200 mg, 약 80 mg 내지 약 800 mg, 약 20 mg 내지 약 800 mg, 약 20 mg 내지 약 240 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 800 mg 내지 약 1200 mg, 약 240 mg 내지 약 1200 mg, 약 80 mg 내지 약 1200 mg, 약 80 내지 약 240 mg, 약 240 mg 내지 약 800 mg의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다.

[0231] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 2000 mg 이하, 약 1900 mg 이하, 약 1800 mg 이하, 약 1700 mg 이하, 약 1600 mg 이하, 약 1500 mg 이하, 약 1400 mg 이하, 약 1300 mg 이하, 약 1200 mg 이하, 약 1100 mg

이하, 약 1000 mg 이하, 약 900 mg 이하, 약 800 mg 이하, 약 700 mg 이하, 약 600 mg 이하, 약 500 mg 이하, 약 400 mg 이하, 약 300 mg 이하, 약 250 mg 이하, 약 200 mg 이하, 약 150 mg 이하, 약 100 mg 이하, 약 50 mg 이하, 또는 약 25 mg 이하의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다.

[0232] 일부 실시양태에서, 장애는 암, 예를 들어 본원에 기재된 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다. 다른 실시양태에서, 암은 폐암, 예를 들어, 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 중피종이다. 다른 실시양태에서, 암은 피부암, 예를 들어, 메르켈 세포 암종 또는 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 신장암, 예를 들어, 신세포 암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 방광암이다. 다른 실시양태에서, 암은 연부 조직 육종, 예를 들어, 혈관주위세포종 (HPC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 골암, 예를 들어, 골 육종이다. 다른 실시양태에서, 암은 결장직장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 비인두암이다. 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 다른 실시양태에서, 암은 십이지장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 자궁내막암이다. 다른 실시양태에서, 암은 선암종, 예를 들어, 미지의 선암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 간암, 예를 들어, 간세포성 암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 담관암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 육종이다. 특정 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군 (MDS) (예를 들어, 고위험 MDS)이다. 다른 실시양태에서, 암은 백혈병 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 AML 또는 신생 AML)이다. 다른 실시양태에서, 암은 림프종이다. 다른 실시양태에서, 암은 골수종이다. 다른 실시양태에서, 암은 고-MSI 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 진행성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 암이다.

[0233] 한 실시양태에서, 암은 메르켈 세포 암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암 (TNBC) 또는 HER2-음성 유방암이다. 다른 실시양태에서, 암은 신세포 암종 (예를 들어, 투명 세포 신세포 암종 (CCRCC) 또는 비-투명 세포 신세포 암종 (nccRCC))이다. 다른 실시양태에서, 암은 갑상선암, 예를 들어, 역형성 갑상선 암종 (ATC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 신경내분비 종양 (NET), 예를 들어, 비정형 폐 카르시노이드 종양 또는 췌장, 위장 (GI) 관, 또는 폐에서의 NET이다. 특정 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암 (NSCLC) (예를 들어, 편평 NSCLC 또는 비-편평 NSCLC)이다. 특정 실시양태에서, 암은 난관암이다. 특정 실시양태에서, 암은 고-마이크로위성 불안정성 결장직장암 (고-MSI CRC) 또는 미소위성체 안정한 결장직장암 (MSS CRC)이다.

[0234] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자)와 조합되어 투여된다. 항-PD-1 항체 분자는 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)의 존재 또는 부재 하에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 또는 약 200 mg 내지 약 400 mg (예를 들어, 약 300 mg)의 용량으로 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 400 mg (예를 들어, 약 300 mg)의 용량으로 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 8주마다 1회 투여된다.

[0235] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.

[0236] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약 20 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 8주마다 1회 투여된다.

[0237] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약 20 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.

회 투여된다.

- [0238] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0239] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0240] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0241] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 30 mg (예를 들어, 약 20 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.
- [0242] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 50 mg 내지 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 50 mg 내지 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0243] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0244] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.
- [0245] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.
- [0246] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여된다.
- [0247] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다.
- [0248] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 저메틸화제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 저메틸화제는 데시타빈이다. 다른 실시양태에서, 저메틸화제는 아자시티딘이다.
- [0249] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 데시타빈 (5-아자-2'-데옥시시티딘)과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 데시타빈은 약 5 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 , 예를 들어, 10 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2 , 15 mg/m^2 내지 약 40 mg/m^2 , 약 20 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 , 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 , 약 15 mg/m^2 내지 약 25 mg/m^2 , 약 10 mg/m^2 내지 약 20 mg/m^2 , 약 20 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 , 약 30 mg/m^2 내지 약 40 mg/m^2 , 약 40 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2 , 또는 약 50 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 의 용량으로, 예를 들어, 2주마다, 4주마다, 6주마다, 또는 8주마다 투여된다. 예를 들어, 데시타빈은 28-일 사이클의 1일 이상의 날에 투여될 수 있다.
- [0250] 일부 실시양태에서, 데시타빈은 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 (예를 들어, 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 또는

약 20 mg/m²의 용량으로 4주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일 및 제2일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제3일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제4일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제5일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제6일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 데시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제7일에 투여된다.

[0251] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 50 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 데시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제5일에 투여된다.

[0252] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 테시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제5일에 투여된다.

[0253] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 데시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제5일에 투여된다.

[0254] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 데시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제5일에 투여된다.

[0255] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자) 및 데시타빈 (5-아자-2'-데옥시시티딘)과 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 데시타빈은 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 (예를 들어, 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 또는 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 데시타빈은 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 (예를 들어, 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 또는 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일 및 제2일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 데시타빈은 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 (예를 들어, 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 또는 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제3일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 데시타빈은 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 (예를 들어, 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 또는 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제4일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 데시타빈은 약 10 mg/m^2 내지 약 60 mg/m^2 (예를 들어, 약 10 mg/m^2 내지 약 30 mg/m^2 또는 약 20 mg/m^2)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제5일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약

mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제5일에 투여된다.

- [0261] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여되고, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 약 500 mg (예를 들어, 약 400 mg)의 용량으로 4주마다 1회 투여되고, 데시타빈은 약 10 mg/m² 내지 약 60 mg/m² (예를 들어, 약 10 mg/m² 내지 약 30 mg/m² 또는 약 20 mg/m²)의 용량으로 4주마다, 예를 들어, 제1일-제5일에 투여된다.
- [0262] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 ABTIM3-hum11이고, 항-PD-1 항체 분자는 PDR001이다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 ABTIM3-hum03이고, 항-PD-1 항체 분자는 PDR001이다.
- [0263] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 ABTIM3-hum11이고, 저메틸화제는 데시타빈이다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 ABTIM3-hum03이고, 저메틸화제는 데시타빈이다.
- [0264] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 ABTIM3-hum11이고, 항-PD-1 항체 분자는 PDR001이고, 저메틸화제는 데시타빈이다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 ABTIM3-hum03이고, 항-PD-1 항체 분자는 PDR001이고, 저메틸화제는 데시타빈이다.
- [0265] 항체 분자
- [0266] 포유동물, 예를 들어, 인간, TIM-3에 결합하는 항체 분자를 포함하는 방법, 조성물, 및 제제가 본원에 개시된다. 예를 들어, 항체 분자는 TIM-3 상의 에피토프, 예를 들어, 선형 또는 입체형태적 에피토프 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 에피토프)에 특이적으로 결합한다.
- [0267] 본원에 사용된 용어 "항체 분자"는 적어도 1개의 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어 이뮤노글로불린쇄 또는 그의 단편을 지칭한다. 용어 "항체 분자"는, 예를 들어 모노클로날 항체 (이뮤노글로불린 Fc 영역을 갖는 전장 항체 포함)를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 전장 항체 또는 전장 이뮤노글로불린쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 전장 항체 또는 전장 이뮤노글로불린쇄의 항원 결합 또는 기능적 단편을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 다중특이적 항체 분자이고, 예를 들어 이는 복수개의 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 여기서 복수개 중 제1 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖고 복수개 중 제2 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는다. 한 실시양태에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다.
- [0268] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단일특이적 항체 분자이고 단일 에피토프에 결합한다. 예를 들어, 단일특이적 항체 분자는 각각 동일한 에피토프에 결합하는 복수개의 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 가질 수 있다.
- [0269] 한 실시양태에서, 항체 분자는 다중특이적 항체 분자이고, 예를 들어 이는 복수개의 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 여기서 복수개 중 제1 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖고 복수개 중 제2 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질 (또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 존재한다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩된다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어 상이한 단백질 (또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 존재한다. 한 실시양태에서, 다중특이적 항체 분자는 제3, 제4 또는 제5 이뮤노글로불린 가변 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자, 삼중특이적 항체 분자 또는 사중특이적 항체 분자이다.
- [0270] 한 실시양태에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질 (또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 존재한다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩된다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어 상이한 단백질 (또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 존재한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는

절반 항체 또는 그의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 그의 단편을 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 그의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 그의 단편을 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 에피토프는 TIM-3 상에 위치하고, 제2 에피토프는 PD-1, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1 및/또는 CEACAM-5), PD-L1, 또는 PD-L2 상에 위치한다.

[0271]

다중-특이적 (예를 들어, 이중특이적 또는 삼중특이적) 또는 이중이량체 항체 분자를 생성하기 위한 프로토콜은 관련 기술분야에 공지되어 있고; 예를 들어, 예를 들어 US 5,731,168에 기재된 "노브 인 홀" 접근법; 예를 들어 WO 09/089004, WO 06/106905 및 WO 2010/129304에 기재된 바와 같은 정전기적 스티어링 Fc 쌍형성; 예를 들어 WO 07/110205에 기재된 바와 같은 가닥 교환 조작된 도메인 (SEED) 이중이량체 형성; 예를 들어 WO 08/119353, WO 2011/131746, 및 WO 2013/060867에 기재된 바와 같은 Fab 아암 교환; 예를 들어 US 4,433,059에 기재된 바와 같은, 예를 들어 아민-반응성 기 및 술폰히드릴 반응성 기를 갖는 이중이관능성 시약을 사용하여 이중특이적 구조를 생성하는 항체 가교에 의한 이중 항체 접합체; 예를 들어, US 4,444,878에 기재된 바와 같은, 2개의 중쇄 사이의 디설피드 결합의 환원 및 산화 주기를 통해 상이한 항체로부터 절반 항체 (중쇄-경쇄 쌍 또는 Fab)를 제조함시킴으로써 생성된 이중특이적 항체 결정기; 삼관능성 항체, 예를 들어, US 5,273,743에 기재된 바와 같은, 예를 들어 술폰히드릴 반응성 기를 통해 가교된 3개의 Fab' 단편; 생합성 결합 단백질, 예를 들어, US 5,534,254에 기재된 바와 같은, 예를 들어 C-말단 꼬리를 통해, 바람직하게는 디설피드 또는 아민-반응성 화학적 가교를 통해 가교된 scFv의 쌍; 이중기능적 항체, 예를 들어, US 5,582,996에 기재된 바와 같은, 예를 들어 불변 도메인을 대체한 류신 지퍼 (예를 들어, c-fos 및 c-jun)를 통해 이량체화된 상이한 결합 특이성을 갖는 Fab 단편; 이중특이적 및 올리고특이적 1가- 및 올리고가 수용체, 예를 들어, US 5,591,828에 기재된 바와 같은, 예를 들어 한 항체의 CH1 영역과 전형적으로 경쇄와 회합된 다른 항체의 VH 영역 사이에 폴리펩티드 스페이서를 통해 연결된 2개의 항체 (2개의 Fab 단편)의 VH-CH1 영역; 이중특이적 DNA-항체 접합체, 예를 들어, US 5,635,602에 기재된 바와 같은, 예를 들어 DNA의 이중 가닥 조각을 통한 항체 또는 Fab 단편의 가교; 이중특이적 융합 단백질, 예를 들어, US 5,637,481에 기재된 바와 같은, 예를 들어 2개의 scFv를, 이들과 전체 불변 영역 사이의 친수성 나선 펩티드 링커와 함께 함유하는 발현 구축물; 다가 및 다중특이적 결합 단백질, 예를 들어, US 5,837,242에 기재된 바와 같은, 예를 들어 일반적으로 디아바디로 불리는, Ig 중쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제1 도메인, 및 Ig 경쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제2 도메인을 갖는 폴리펩티드의 이량체 (이중특이적, 삼중특이적 또는 사중특이적 분자를 생성하는 보다 고차원의 구조가 또한 개시됨); 예를 들어, US 5,837,821에 기재된 바와 같은, 연결된 VL 및 VH 쇄가, 이량체화되어 이중특이적/다가 분자를 형성할 수 있는 항체 힌지 영역 및 CH3 영역에 펩티드 스페이서에 의해 추가로 연결된, 미니바디 구축물; 예를 들어, US 5,844,094에 기재된 바와 같은, 이중특이적 디아바디를 형성하기 위한 이량체, 삼량체 및 사량체를 형성할 수 있는, 짧은 펩티드 링커 (예를 들어, 5 또는 10개 아미노산)를 사용하거나 또는 링커가 전혀 없이 어느 하나의 배향으로 연결된 VH 및 VL 도메인; 예를 들어, US 5,864,019에 기재된 바와 같은, 일련의 Fv (또는 scFv)를 형성하기 위해 VL 도메인과 추가로 회합된, C-말단에서 가교가능한 기에 의해 펩티드 연결에 의해 연결된 VH 도메인 (또는 패밀리 구성원 내의 VL 도메인)의 스트링; 및 예를 들어, US 5,869,620에 기재된 바와 같은, scFv 또는 디아바디 유형 포맷 둘 다를 사용하여, 예를 들어 동중2가, 이중2가, 3가 및 4가 구조를 형성하기 위해 비-공유 또는 화학적 가교를 통해 다가 구조로 조합된, 펩티드 링커를 통해 연결된 VH 및 VL 도메인 둘 다를 갖는 단일 쇄 결합 폴리펩티드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가의 예시적인 다중특이적 및 이중특이적 분자 및 그를 제조하는 방법은, 예를 들어 US 5,910,573, US 5,932,448, US 5,959,083, US 5,989,830, US 6,005,079, US 6,239,259, US 6,294,353, US 6,333,396, US 6,476,198, US 6,511,663, US 6,670,453, US 6,743,896, US 6,809,185, US 6,833,441, US 7,129,330, US7,183,076, US7,521,056, US7,527,787, US7,534,866, US7,612,181, US 2002/004587A1, US 2002/076406A1, US 2002/103345A1, US 2003/207346A1, US 2003/211078A1, US 2004/219643A1, US 2004/220388A1, US 2004/242847A1, US 2005/003403A1, US 2005/004352A1, US 2005/069552A1, US 2005/079170A1, US 2005/100543A1, US 2005/136049A1, US 2005/136051A1, US 2005/163782A1, US 2005/266425A1, US 2006/083747A1, US 2006/120960A1, US 2006/204493A1, US 2006/263367A1, US 2007/004909A1, US 2007/087381A1, US 2007/128150A1, US 2007/141049A1, US 2007/154901A1, US 2007/274985A1, US 2008/050370A1, US 2008/069820A1, US 2008/152645A1, US 2008/171855A1, US 2008/241884A1, US 2008/254512A1, US 2008/260738A1, US 2009/130106A1, US 2009/148905A1, US 2009/155275A1, US 2009/162359A1, US 2009/162360A1, US 2009/175851A1, US 2009/175867A1, US 2009/232811A1, US 2009/234105A1, US 2009/263392A1, US 2009/274649A1, EP 346087A2, WO 00/06605A2, WO 02/072635A2, WO 04/081051A1, WO 06/020258A2, WO

2007/044887A2, WO 2007/095338A2, WO 2007/137760A2, WO 2008/119353A1, WO 2009/021754A2, WO 2009/068630A1, WO 91/03493A1, WO 93/23537A1, WO 94/09131A1, WO 94/12625A2, WO 95/09917A1, WO 96/37621A2, WO 99/64460A1에서 발견된다. 상기-참조된 출원의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0272] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 단일특이적, 이중특이적, 또는 다중특이적 항체 분자)는, 예를 들어 융합 분자, 예를 들어 융합 단백질로서, 또 다른 파트너, 예를 들어 단백질, 예를 들어 1, 2중 또는 그 이상의 시토카인에 공유 연결, 예를 들어 융합된다. 다른 실시양태에서, 융합 분자는 1중 이상의 단백질, 예를 들어 1, 2중 또는 그 초과와 시토카인을 포함한다. 한 실시양태에서, 시토카인은 IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 또는 IL-21 중 1, 2, 3중 또는 그 초과로부터 선택된 인터류킨 (IL)이다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 표적 (예를 들어, PD-1)에 대한 제1 결합 특이성, 제2 표적 (예를 들어, LAG-3 또는 TIM-3)에 대한 제2 결합 특이성을 갖고, 인터류킨 (예를 들어, IL-12) 도메인, 예를 들어 전장 IL-12 또는 그의 부분에 임의로 연결된다.

[0273] "융합 단백질" 및 "융합 폴리펩티드"는 함께 공유 연결된 적어도 2개의 부분을 갖는 폴리펩티드를 지칭하고, 각각의 부분은 상이한 특성을 갖는 폴리펩티드이다. 특성은 생물학적 특성, 예컨대 시험관내 또는 생체내 활성일 수 있다. 특성은 또한 단순한 화학적 또는 물리적 특성, 예컨대 표적 분자에 대한 결합, 반응의 촉매작용 등일 수 있다. 2개의 부분은 직접 단일 펩티드 결합에 의해 또는 펩티드 링커를 통해 연결될 수 있지만, 서로 리딩 프레임 내에 있다.

[0274] 한 실시양태에서, 항체 분자는 디아바디, 및 단일-쇄 분자, 뿐만 아니라 항체의 항원-결합 단편 (예를 들어, Fab, F(ab')₂, 및 Fv)을 포함한다. 예를 들어, 항체 분자는 중쇄 (H) 가변 도메인 서열 (VH로 본원에서 약칭됨) 및 경쇄 (L) 가변 도메인 서열 (VL로 본원에서 약칭됨)을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 및 경쇄를 포함하거나 그로 이루어진다 (절반 항체로 본원에서 지칭됨). 또 다른 예에서, 항체 분자는 2개의 중쇄 (H) 가변 도메인 서열 및 2개의 경쇄 (L) 가변 도메인 서열을 포함하여 2개의 항원 결합 부위를 형성하고, 예컨대 Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, Fd, Fd', Fv, 단일 쇄 항체 (예를 들어 scFv), 단일 가변 도메인 항체, 디아바디 (Dab) (2가 및 이중특이적), 및 키메라 (예를 들어, 인간화) 항체는 전체 항체의 변형에 의해 생산될 수 있거나 또는 재조합 DNA 기술을 사용하여 신생 합성된 것일 수 있다. 이들 기능적 항체 단편은 그들의 각각의 항원 또는 수용체와 선택적으로 결합하는 능력을 보유한다. 항체 및 항체 단편은 IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE를 포함하나 이에 제한되지는 않는 항체의 임의의 부류, 및 항체의 임의의 하위부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4)로부터의 것일 수 있다. 항체 분자의 체제는 모노클로날 또는 폴리클로날일 수 있다. 항체 분자는 또한 인간, 인간화, CDR-그래프팅된 또는 시험관내 생성된 항체일 수 있다. 항체는, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 가질 수 있다. 항체는 또한, 예를 들어 카파 또는 람다로부터 선택된 경쇄를 가질 수 있다. 용어 "이뮤노글로불린" (Ig)은 본원에서 용어 "항체"와 상호교환가능하게 사용된다.

[0275] 항체 분자의 항원-결합 단편의 예는 다음을 포함한다: (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 이루어진 디아바디 (dAb) 단편; (vi) 낙타류 또는 낙타화 가변 도메인; (vii) 단일 쇄 Fv (scFv) (예를 들어, 문헌 [Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조); (viii) 단일 도메인 항체. 이들 항체 단편은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 획득되고, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다.

[0276] 용어 "항체"는 무손상 분자 뿐만 아니라 그의 기능적 단편을 포함한다. 항체의 불변 영역은 항체의 특성을 변형시키기 위해 (예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능 또는 보체 기능 중 1종 이상을 증가 또는 감소시키기 위해) 변경, 예를 들어 돌연변이될 수 있다.

[0277] 항체 분자는 또한 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 그의 상보성 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩티드의 일부인 항체를 포함할 수 있다. 예는 중쇄 항체, 자연적으로 경쇄가 결합된 항체, 통상적인 4-쇄 항체로부터 유래된 단일 도메인 항체, 조작된 항체 및 항체로부터 유래된 것 이외의 다른 단일 도메인 스캐폴드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 단일 도메인 항체는 관련 기술분야의 임의의 것, 또는 임의의 항후 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 어류, 상어, 염소, 토끼 및 소를 포함한 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 단일 도메인 항체는 경쇄가 결합된

중쇄 항체로 공지된 자연 발생 단일 도메인 항체이다. 이러한 단일 도메인 항체는, 예를 들어 WO 94/04678에 개시되어 있다. 명확성을 이유로, 자연적으로 경쇄가 결합된 중쇄 항체로부터 유래된 이 가변 도메인은 4개 쇠 이뮤노글로불린의 통상적인 VH와 구별되도록 VHH 또는 나노바디로 본원에 공지된다. 이러한 VHH 분자는 낙타과 종, 예를 들어 낙타, 라마, 단봉낙타, 알파카 및 구아나코에서 생성된 항체로부터 유래될 수 있다. 낙타과 이외의 다른 종은 자연적으로 경쇄가 결합된 중쇄 항체를 생산할 수 있고; 이러한 VHH는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0278] VH 및 VL 영역은 "프레임워크 영역" (FR 또는 FW)으로 불리는 보다 보존된 영역이 사이에 배치된, "상보성 결정 영역" (CDR)으로 불리는 추가변성 영역으로 세분될 수 있다.

[0279] 프레임워크 영역 및 CDR의 범위는 다수의 방법에 의해 정확하게 정의되어 있다 (문헌 [Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917]; 및 옥스포드 몰레큘라의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용되는 AbM 정의 참조). 일반적으로, 예를 들어 문헌 [Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)]을 참조한다.

[0280] 본원에 사용된 용어 "상보성 결정 영역", 및 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화도를 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR (HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 각각의 경쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)이 있다.

[0281] 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌 [Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("카바트" 넘버링 스킴), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 ("코티아" 넘버링 스킴)]에 기재된 것을 포함한, 다수의 널리-공지된 스킴 중 어느 것을 사용하여 결정될 수 있다. 본원에 사용된 "코티아" 넘버링 스킴에 따라 정의된 CDR은 또한 때때로 "초가변 루프"로 지칭된다.

[0282] 예를 들어, 카바트 하에, 중쇄 가변 도메인 (VH) 내 CDR 아미노산 잔기는 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2), 및 95-102 (HCDR3)로 넘버링되고; 경쇄 가변 도메인 (VL) 내 CDR 아미노산 잔기는 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2), 및 89-97 (LCDR3)로 넘버링된다. 코티아 하에 VH에서의 CDR 아미노산은 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2), 및 95-102 (HCDR3)로 넘버링되고; VL에서의 아미노산 잔기는 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2), 및 91-96 (LCDR3)으로 넘버링된다. 카바트 및 코티아 둘 다의 CDR 정의를 조합함으로써, CDR은 인간 VH에서 아미노산 잔기 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2), 및 95-102 (HCDR3) 및 인간 VL에서 아미노산 잔기 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2), 및 89-97 (LCDR3)로 이루어진다.

[0283] 일반적으로, 구체적으로 나타내지 않는 한, 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어 표 1에 기재된 1개 이상의 카바트 CDR 및/또는 코티아 초가변 루프의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 하기 정의는 표 1에 기재된 항-PD-1 항체 분자에 대해 사용된다: 카바트 및 코티아 둘 다의 조합된 CDR 정의에 따른 HCDR1 및 카바트의 CDR 정의에 따른 HCCDR 2-3 및 LCCDR 1-3. 모든 정의 하에, 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0284] 본원에 사용된 "이뮤노글로불린 가변 도메인 서열"은 이뮤노글로불린 가변 도메인의 구조를 형성할 수 있는 아미노산 서열을 지칭한다. 예를 들어, 서열은 자연 발생 가변 도메인의 아미노산 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 서열은 1, 2개 또는 그 초과와 N- 또는 C-말단 아미노산을 포함하거나 포함하지 않을 수 있거나, 또는 단백질 구조의 형성에 상용성인 다른 변형을 포함할 수 있다.

[0285] 용어 "항원-결합 부위"는 PD-1 폴리펩티드 또는 그의 에피토프에 결합하는 계면을 형성하는 결정기를 포함하는 항체 분자의 부분을 지칭한다. 단백질 (또는 단백질 모방체)과 관련하여, 항원-결합 부위는 전형적으로 PD-1 폴리펩티드에 결합하는 계면을 형성하는 (적어도 4개의 아미노산 또는 아미노산 모방체 중) 1개 이상의 루프를 포함한다. 전형적으로, 항체 분자의 항원-결합 부위는 적어도 1 또는 2개의 CDR 및/또는 초가변 루프, 또는 보다 전형적으로 적어도 3, 4, 5 또는 6개의 CDR 및/또는 초가변 루프를 포함한다.

[0286] 용어 "경쟁하다" 또는 "교차-경쟁하다"는 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어 본원에 제공된 항-PD-1 항체 분자의 표적, 예를 들어 인간 PD-1에 대한 결합을 방해하는 항체 분자의 능력을 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 결합의 방해는 직접적 또는 간접적 (예를 들어, 항체 분자 또는 표적의 알로스테릭 조절을 통

함)일 수 있다. 항체 분자가 표적에 대한 또 다른 항체 분자의 결합을 방해할 수 있는 정도, 및 따라서 그것이 경쟁하는 것으로 언급될 수 있는지의 여부는, 경쟁 결합 검정, 예를 들어 FACS 검정, ELISA 또는 비아코어 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 경쟁 결합 검정은 정량적 경쟁 검정이다. 일부 실시양태에서, 제1 항-TIM-3 항체 분자는 경쟁 결합 검정 (예를 들어, 본원에 기재된 경쟁 검정)에서 제1 항체 분자의 표적에 대한 결합이 10% 이상, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 감소될 때 표적에 대한 결합을 위해 제2 항-TIM-3 항체 분자와 경쟁하는 것으로 언급된다.

[0287] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체" 또는 "모노클로날 항체 조성물"은 단일 분자 조성의 항체 분자의 체제를 지칭한다. 모노클로날 항체 조성물은 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타낸다. 모노클로날 항체는 하이브리도마 기술에 의해 또는 하이브리도마 기술을 사용하지 않는 방법 (예를 들어, 재조합 방법)에 의해 제조될 수 있다.

[0288] "효과적인 인간" 단백질은 중화 항체 반응, 예를 들어 인간 항-뮤린 항체 (HAMA) 반응을 유발하지 않는 단백질이다. HAMA는 다수의 상황에서, 예를 들어 항체 분자가, 예를 들어 만성 또는 재발성 질환 상태의 치료에서 반복적으로 투여되는 경우에 문제될 수 있다. HAMA 반응은 혈청으로부터의 증가된 항체 클리어런스 때문에 (예를 들어, 문헌 [Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother. 32:180-190 (1990)] 참조) 및 또한 잠재적 알레르기 반응 때문에 (예를 들어, 문헌 [LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)] 참조) 반복된 항체 투여를 잠재적으로 유효하지 않게 만들 수 있다.

[0289] 항체 분자는 폴리클로날 또는 모노클로날 항체일 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체는 재조합적으로 생산될 수 있으며, 예를 들어 파지 디스플레이 또는 조합 방법에 의해 생산될 수 있다.

[0290] 항체를 생성하기 위한 파지 디스플레이 및 조합 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어 [Ladner et al. 미국 특허 번호 5,223,409; Kang et al. 국제 공개 번호 WO 92/18619; Dower et al. 국제 공개 번호 WO 91/17271; Winter et al. 국제 공개 WO 92/20791; Markland et al. 국제 공개 번호 WO 92/15679; Breitling et al. 국제 공개 WO 93/01288; McCafferty et al. 국제 공개 번호 WO 92/01047; Garrard et al. 국제 공개 번호 WO 92/09690; Ladner et al. 국제 공개 번호 WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay et al. (1992) Hum Antibody Hybridomas 3:81-85; Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281; Griffiths et al. (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628; Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrard et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; 및 Barbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982] (이들 모두의 내용은 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같음).

[0291] 한 실시양태에서, 항체는 완전 인간 항체 (예를 들어, 인간 이뮤노글로불린 서열로부터 항체를 생산하도록 유전자 조작된 마우스에서 제조된 항체), 또는 비-인간 항체, 예를 들어 설치류 (마우스 또는 래트), 염소, 영장류 (예를 들어, 원숭이), 낙타 항체이다. 바람직하게는, 비-인간 항체는 설치류 (마우스 또는 래트 항체)이다. 설치류 항체를 생산하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0292] 인간 모노클로날 항체는 마우스 시스템 보다는 오히려 인간 이뮤노글로불린 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스를 사용하여 생성될 수 있다. 관심 항원에 의해 면역화된 이들 트랜스제닉 마우스로부터의 비장세포는 인간 단백질로부터의 에피토프에 대해 특이적 친화도를 갖는 인간 mAb를 분리하는 하이브리도마를 생산하는데 사용된다 (예를 들어, [Wood et al. 국제 출원 WO 91/00906, Kucherlapati et al. PCT 공개 WO 91/10741; Lonberg et al. 국제 출원 WO 92/03918; Kay et al. 국제 출원 92/03917; Lonberg, N. et al. 1994 Nature 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 Nature Genet. 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 Year Immunol 7:33-40; Tuaillon et al. 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326] 참조).

[0293] 항체는 가변 영역 또는 그의 부분, 예를 들어 CDR이 비-인간 유기체, 예를 들어 래트 또는 마우스에서 생성된 것일 수 있다. 키메라, CDR-그래프팅된 및 인간화 항체가 본 발명 내에 있다. 비-인간 유기체, 예를 들어 래트 또는 마우스에서 생성된 다음, 인간에서의 항원성을 감소시키도록, 예를 들어 가변 프레임워크 또는 불변 영역이 변형된 항체가 본 발명 내에 있다.

[0294] 키메라 항체는 관련 기술분야에 공지된 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다 (문헌 [Robinson et al., 국제 특허 공개 PCT/US86/02269; Akira, et al., 유럽 특허 출원 184,187; Taniguchi, M., 유럽 특허 출원 171,496;

Morrison et al., 유럽 특허 출원 173,494; Neuberger et al., 국제 출원 WO 86/01533; Cabilly et al. 미국 특허 번호 4,816,567; Cabilly et al., 유럽 특허 출원 125,023; Better et al. (1988 Science 240:1041-1043); Liu et al. (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449; 및 Shaw et al., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559] 참조).

[0295] 인간화 또는 CDR-그래프팅된 항체는 공여자 CDR에 의해 대체된, (중쇄 및/또는 경쇄 이뮤노글로불린 쇄의) 적어도 1 또는 2개, 그러나 일반적으로 모든 3개의 수용자 CDR을 가질 것이다. 항체는 비-인간 CDR의 적어도 일부 분에 의해 대체될 수 있거나 또는 CDR 중 단지 일부가 비-인간 CDR에 의해 대체될 수 있다. 단지 인간화 항체가 PD-1에 결합하는데 필요한 CDR의 수를 대체하는 것이 필요하다. 바람직하게는, 공여자는 설치류 항체, 예를 들어 래트 또는 마우스 항체일 것이고, 수용자는 인간 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크일 것이다. 전형적으로, CDR을 제공하는 이뮤노글로불린은 "공여자"로 불리고, 프레임워크를 제공하는 이뮤노글로불린은 "수용자"로 불린다. 한 실시양태에서, 공여자 이뮤노글로불린은 비-인간 (예를 들어, 설치류)이다. 수용자 프레임워크는 자연 발생 (예를 들어, 인간) 프레임워크 또는 컨센서스 프레임워크, 또는 그에 대해 약 85% 이상, 바람직하게는 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일한 서열이다.

[0296] 본원에 사용된 용어 "컨센서스 서열"은 관련 서열의 패밀리에서 가장 빈번하게 발생하는 아미노산 (또는 뉴클레오타이드)으로부터 형성된 서열을 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, DE1987)] 참조). 단백질 패밀리에서, 컨센서스 서열 내의 각각의 위치는 패밀리에서 그 위치에서 가장 빈번하게 발생하는 아미노산에 의해 점유된다. 2개의 아미노산이 동등하게 빈번하게 발생하면, 어느 하나가 컨센서스 서열에 포함될 수 있다. "컨센서스 프레임워크"는 컨센서스 이뮤노글로불린 서열에서의 프레임워크 영역을 지칭한다.

[0297] 항체는 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 인간화될 수 있다 (예를 들어, [Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207], [Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214], 및 [Queen et al. US 5,585,089, US 5,693,761 및 US 5,693,762] (이들 모두의 내용은 본원에 참조로 포함됨) 참조).

[0298] 인간화 또는 CDR-그래프팅된 항체는 CDR-그래프팅 또는 CDR 치환에 의해 생산될 수 있으며, 여기서 이뮤노글로불린 쇄 중 1, 2개 또는 모든 CDR이 대체될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [미국 특허 5,225,539; Jones et al. 1986 Nature 321:552-525; Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534; Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter US 5,225,539] (이들 모두의 내용은 본원에 명백하게 참조로 포함됨)을 참조한다. 윈터는 본 발명의 인간화 항체를 제조하는데 사용될 수 있는 CDR-그래프팅 방법을 기재하고 있다 (영국 특허 출원 GB 2188638A, 1987년 3월 26일 출원; Winter US 5,225,539 (이의 내용은 본원에 명백하게 참조로 포함됨)).

[0299] 또한, 특정 아미노산이 치환, 결실 또는 부가된 인간화 항체가 본 발명의 범주 내에 있다. 공여자로부터 아미노산을 선택하기 위한 기준은 US 5,585,089, 예를 들어 US 5,585,089의 칼럼 12-16, 예를 들어 US 5,585,089의 칼럼 12-16에 기재되어 있으며, 이의 내용은 본원에 참조로 포함된다. 항체를 인간화하기 위한 다른 기술은 문헌 [Padlan et al. EP 519596 A1, 1992년 12월 23일 공개]에 기재되어 있다.

[0300] 항체 분자는 단일 쇄 항체일 수 있다. 단일-쇄 항체 (scFV)는 조작될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Colcher, D. et al. (1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80; 및 Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52] 참조). 단일 쇄 항체는 동일한 표적 단백질의 상이한 에피토프에 대한 특이성을 갖는 다가 항체를 생성하기 위해 이량체화되거나 다중체화될 수 있다.

[0301] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE의 중쇄 불변 영역으로부터 선택된, 특히 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 (예를 들어, 인간) 중쇄 불변 영역으로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 카파 또는 람다의 (예를 들어, 인간) 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역을 갖는다. 불변 영역은 항체의 특성을 변형시키기 위해 (예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능 및/또는 보체 기능 중 1 종 이상을 증가 또는 감소시키기 위해) 변경, 예를 들어 돌연변이될 수 있다. 한 실시양태에서 항체는 이펙터 기능을 갖고; 보체를 고정시킬 수 있다. 다른 실시양태에서 항체는 이펙터 세포를 동원하지 않거나; 보체를 고정시키지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 Fc 수용체에 결합하는 능력이 감소되거나 그러한 능력을 갖지 않는다. 예를 들어, 항체는 Fc 수용체에 대한 결합을 지지하지 않는 이소형 또는 하위유형, 단편 또는 다른 돌연변이체이고, 예를 들어 돌연변이된 또는 결실된 Fc 수용체 결합 영역을 갖는다.

- [0302] 항체 불변 영역을 변경하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 변경된 기능, 예를 들어 이펙터 리간드, 예컨대 세포 상의 FcR 또는 보체의 C1 성분에 대한 변경된 친화도를 갖는 항체는 항체의 불변 부분 내 적어도 1 개의 아미노산 잔기를 상이한 잔기로 대체함으로써 생산될 수 있다 (예를 들어, EP 388,151 A1, 미국 특허 번호 5,624,821 및 미국 특허 번호 5,648,260 (이들 모두의 내용은 본원에 참조로 포함됨) 참조). 유리 또는 다른 중 이류노글로불린에 적용될 경우에 이들 기능을 감소시키거나 제거하는 유사한 유형의 변경이 기재될 수 있다.
- [0303] 항체 분자는 유도체화되거나 또는 또 다른 기능적 분자 (예를 들어, 또 다른 펩티드 또는 단백질)에 연결될 수 있다. 본원에 사용된, "유도체화된" 항체 분자는 변형된 것이다. 유도체화의 방법은 형광 모이어티, 방사성뉴클레오타이드, 독소, 효소 또는 친화성 리간드, 예컨대 비오틴의 부가를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 본 발명의 항체 분자는 면역부착 분자를 포함하여, 본원에 기재된 항체의 유도체화된 형태 및 달리 변형된 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 항체 분자는 1종 이상의 다른 분자 엔티티, 예컨대 또 다른 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체 또는 디아바디), 검출가능한 작용제, 세포독성제, 제약 작용제, 및/또는 또 다른 분자 (예컨대 스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)와 항체 또는 항체 부분의 회합을 매개할 수 있는 단백질 또는 펩티드에 (화학적 커플링, 유전자 융합, 비공유 회합 또는 기타에 의해) 기능적으로 연결될 수 있다.
- [0304] 한 유형의 유도체화 항체 분자는 (동일한 유형, 또는 예를 들어 이중특이적 항체를 생성시키기 위한 상이한 유형의) 2개 이상의 항체를 가교시킴으로써 생산된다. 적합한 가교제는 적절한 스페이서로 분리된 2개의 별개의 반응성 기를 갖는 이중이관능성인 것 (예를 들어, m-말레이미도벤조일-N-히드록시숙신이미드 에스테르), 또는 동종이관능성인 것 (예를 들어, 디숙신이미딜 수베레이트)을 포함한다. 이러한 링커는 일리노이주 록포드 소재 피어스 케미칼 캄파니(Pierce Chemical Company)로부터 입수가능하다.
- [0305] 본 발명의 항체 분자를 유도체화할 수 있는 유용한 검출가능한 작용제는 형광 화합물, 다양한 효소, 보결분자단, 발광 물질, 생물발광 물질, 형광 방출 금속 원자, 예를 들어 유로퓸 (Eu) 및 다른 란타나이드, 및 방사성 물질 (하기 기재됨)을 포함하도록 유도체화 (또는 표지)될 수 있다. 예시적인 형광 검출가능한 작용제는 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌술폰일 클로라이드, 피코에리트린 등을 포함한다. 항체는 또한 검출가능한 효소, 예컨대 알칼리성 포스파타제, 양고추냉이 퍼옥시다제, β -갈락토시다제, 아세틸콜린에스테라제, 글루코스 옥시다제 등으로 유도체화될 수 있다. 항체가 검출가능한 효소로 유도체화될 때, 그것은 효소가 검출가능한 반응 생성물을 생성하는데 사용하는 추가의 시약을 첨가함으로써 검출된다. 예를 들어, 검출가능한 작용제인 양고추냉이 퍼옥시다제가 존재할 때, 과산화수소 및 디아미노벤지딘의 첨가는 검출가능한 착색 반응 생성물로 이어진다. 항체 분자는 또한 보결분자단 (예를 들어, 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴)으로 유도체화될 수 있다. 예를 들어, 항체는 비오틴으로 유도체화될 수 있고, 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합의 간접 측정을 통해 검출될 수 있다. 적합한 형광 물질의 예는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단일 클로라이드 또는 피코에리트린을 포함하고; 발광 물질의 예는 루미놀을 포함하고; 생물발광 물질의 예는 루시페라제, 루시페린 및 에퀴린을 포함한다.
- [0306] 표지된 항체 분자는 (i) 표준 기술, 예컨대 친화성 크로마토그래피 또는 면역침전에 의해 미리 결정된 항원을 분리하는 것; (ii) 단백질의 존재 및 패턴을 평가하기 위해 (예를 들어, 세포 용해물 또는 세포 상청액에서) 미리 결정된 항원을 검출하는 것; (iii) 예를 들어 주어진 치료 요법의 효능을 결정하기 위해 임상 시험 절차의 일부로서 조직에서의 단백질 수준을 모니터링하는 것을 포함하여, 다수의 상황에서 예를 들어 진단적으로 및/또는 실험적으로 사용될 수 있다.
- [0307] 항체 분자는 또 다른 분자 엔티티, 전형적으로 표지 또는 치료 (예를 들어, 세포독성 또는 세포증식억제성) 작용제 또는 모이어티에 접합될 수 있다. 방사성 동위원소는 진단 또는 치료 용도에 사용될 수 있다.
- [0308] 본 발명은 방사성표지된 항체 분자 및 그의 표지 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 항체 분자를 표지하는 방법이 개시된다. 방법은 항체 분자를 킬레이트화제와 접촉시켜, 접합된 항체를 생산하는 것을 포함한다.
- [0309] 상기 논의된 바와 같이, 항체 분자는 치료제에 접합될 수 있다. 치료 활성 방사성동위원소는 이미 언급되었다. 다른 치료제의 예는 탁솔, 시토칼라신 B, 그라미시딘 D, 브로민화에티듐, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜키신, 독소루비신, 다우노루비신, 디히드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데히드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 퓨로마이신, 메이탄시노이드, 예를 들어 메이탄시놀 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,208,020 참조), CC-1065 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,475,092, 5,585,499, 5,846,545 참조) 및 그의 유사

체 또는 상동체를 포함한다. 치료제는 항대사물 (예를 들어, 메토틱렉세이트, 6-메르캅토피리딘, 6-티오구아닌, 시타라빈, 5-플루오로우라실 데카르바진), 알킬화제 (예를 들어, 메클로레타민, 티오에프 클로람부실, CC-1065, 멜팔란, 카르무스틴 (BSNU) 및 로무스틴 (CCNU), 시클로포스파미드, 부술판, 디브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C 및 시스-디클로로디아민 백금 (II) (DDP) 시스플라틴), 안트라시클린 (예를 들어, 다우노루비신 (이전에 다우노마이신) 및 독소루비신), 항생제 (예를 들어, 닥티노마이신 (이전에 악티노마이신), 블레오마이신, 미트라마이신 및 안트라마이신 (AMC)), 및 항유사분열제 (예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 탁솔 및 메이탄시노이드)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0310] 한 측면에서, 개시내용은 본원에 개시된 표적, 예를 들어 TIM-3 수용체에 특이적으로 결합하는 표적 결합 분자를 제공하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 표적 결합 분자는 항체 분자이다. 방법은 다음을 포함한다: 인간 표적 단백질의 상응하는 부분과 상동인 (그와 적어도 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98% 동일한), 그러나 적어도 1개의 아미노산 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 아미노산)이 상이한, 비-인간 단백질의 적어도 일부분을 포함하는 표적 단백질을 제공하고; 항원에 특이적으로 결합하는 항체 분자를 수득하고; 표적 단백질의 활성을 조정하는데 있어서 결합체의 효능을 평가하는 것. 방법은 인간 대상체에 결합제 (예를 들어, 항체 분자) 또는 유도제 (예를 들어, 인간화 항체 분자)를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0311] 본 개시내용은 상기 항체 분자를 코딩하는 단리된 핵산 분자, 그의 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 핵산 분자는 RNA, 게놈 DNA 및 cDNA를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0312] 예시적인 항-TIM-3 항체 분자

[0313] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 2015년 8월 6일에 공개된 US 2015/0218274에 표제 "TIM-3에 대한 항체 분자 및 그의 용도" 하에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0314] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 표 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 (예를 들어, 표 7에 개시된 ABTIM3-hum11 또는 ABTIM3-hum03의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로부터의), 또는 표 7에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 상보성 결정 영역 (CDR) (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 정의에 따른다 (예를 들어, 표 7에 제시된 바와 같음). 일부 실시양태에서, CDR은 코티아 정의에 따른다 (예를 들어, 표 7에 제시된 바와 같음). 한 실시양태에서, CDR 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 7에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 7에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과와 변화, 예를 들어, 아미노산 치환 (예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[0315] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 802의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 각각은 표 7에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 801의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 820의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 803의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 810의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 811의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 812의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 각각은 표 7에 개시되어 있다.

[0316] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 806의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 806과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 816의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 816과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 822의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 822와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 826의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 826과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 806의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 816의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 822의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 826의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

- [0317] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 807의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 807과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 817의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 817과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 823의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 823과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 827의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 827과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 807의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH 및 서열식별번호: 817의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 823의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH 및 서열식별번호: 827의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다.
- [0318] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 808의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 808과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 818의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 818과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 824의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 824와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 828의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 828과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 808의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 818의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 서열식별번호: 824의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 828의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0319] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 809의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 809와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 819의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 819와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 825의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 825와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 829의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 829와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 809의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 서열식별번호: 819의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 825의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 서열식별번호: 829의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다.
- [0320] 본원에 기재된 항체 분자는 US 2015/0218274에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 만들어질 수 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0321] 표 7. 예시적인 항-TIM-3 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

ABTIM3-hum11		
SEQ ID NO: 801 (카바트)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 802 (카바트)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 803 (카바트)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 804 (코타아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 805 (코타아)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 803 (코타아)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 806	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 807	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACAC CTTCAGTACTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGG GCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCGGGAACGG CGACACTAGTTATAATCAGAAAGTTAAGGGTAGAGTCACTAT CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAGT GAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAG AGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGAAGTACTGGGGTCAAGGCAC TACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 808	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTITCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVV DVSQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSLG
SEQ ID NO: 809	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACAC CTTCAGTACTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGG GCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCGGGAACGG CGACACTAGTTATAATCAGAAAGTTAAGGGTAGAGTCACTAT CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAGT GAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAG AGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGAAGTACTGGGGTCAAGGCAC TACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGT GTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCAC CGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCC CGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGT GCACACCTTCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTC GCTGTCTCGGTGGTACCGTGCCTTCATCTAGCTGGGTACC AAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTG CCCGCCTTGTCCCGCGCCGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGT CTTCTGTTCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTCCC GCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGTACAGG AAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGCGGTG AGGTGCAACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTCTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATC AGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCC AACAAGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAA GCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCTGCCA

[0322]

		CCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGAAAACACTACAAGACCAC CCCTCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGT GTTCACTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTA CACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 810 (카바트)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 811 (카바트)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 812 (카바트)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 813 (코티아)	LCDR1	SESVEYYGTS
SEQ ID NO: 814 (코티아)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 815 (코티아)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 816	VL	AIQLTQSPSSLASVGDRTITCRASESVEYYGTSMLQWYQQKP GKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY FCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 817	DNA VL	GCTATTCACTGACTCAGTACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGT GTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCA GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGGAAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTACCCTGACTATCTTAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGTACCTACTTCTGTGACGAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 818	경쇄	AIQLTQSPSSLASVGDRTITCRASESVEYYGTSMLQWYQQKP GKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY FCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIIPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSL LSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 819	DNA 경쇄	GCTATTCACTGACTCAGTACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGT GTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCA GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGGAAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTACCCTGACTATCTTAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGTACCTACTTCTGTGACGAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGAC GAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCAC CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum03		
SEQ ID NO: 801 (카바트)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 820 (카바트)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 803 (카바트)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 804 (코티아)	HCDR1	GYTF TSY
SEQ ID NO: 821 (코티아)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 803 (코티아)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 822	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTF TSYNMHWVRQAPG QGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYME LSS LRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 823	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATAC

[0323]

		TTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGT CAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGTCAAGGC GACACTTCTTATAATCAGAAGTTAAGGGTAGAGCTACTATG ACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGT CCCTGAGGTCTGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAG TGGGCGGAGCCTTCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCC TGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 824	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYNMHWVRQAPG QGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARVGGAFPMIDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSGSEFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
SEQ ID NO: 825	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATAC TTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGT CAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGTCAAGGC GACACTTCTTATAATCAGAAGTTAAGGGTAGAGCTACTATG ACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGT CCCTGAGGTCTGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAG TGGGCGGAGCCTTCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCC TGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCCTAAGGGCCCGTCCGTGT TCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGAGCCTAGCGAATCCACCG CTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGT GACCGTGTCTGGAACAGCGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCA CACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCGGTGGTCAAGGTGCCTTCACTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAG GTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCGCGCGGAGTTCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTC TGTTCCCAACGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTCCCGCA CCCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGGACGTGTACAGGAAG ATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGG TGCAACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAAC TCCACTTACCGCGTCTGTCTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGG ACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAAGTGTCCAAC AAGGGACTTCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCC AAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGC CTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCCAACGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCC TCCGGTGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTCTCTACTCGCGG CTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGAAATGTGTT CAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACAC TCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 810 (카바트)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 811 (카바트)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 812 (카바트)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 813 (코티아)	LCDR1	SESVEYYGTS
SEQ ID NO: 814 (코티아)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 815 (코티아)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 826	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQK GPPKLLIYAASNVEGVDPDRFSGSGSDFTLTISLQAEDVAV YYCQSRKDPSTFGGGTKVEIK

[0324]

SEQ ID NO: 827	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGC CTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCA GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTACCCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCC GAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTACGACAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 828	경쇄	DIVLTQSPDLSAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKP GQPPKLLIYAASNVESGVPRFSGSGSDFTLTITSSLQAEDVAV YYCQQRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTY SLSSLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 829	DNA 경쇄	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGC CTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCA GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTACCCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCC GAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTACGACAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGAC GAGCAGTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTG AACAACTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCAC CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

[0325]

[0326]

한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23의 아미노산 서열; 또는 US 2015/0218274의 표 1-4에 기재된 바와 같은 것; 또는 표 1-4의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것; 또는 상기 서열 중 임의의 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과로 동일한) 서열을 포함하는 적어도 1 또는 2개의 중쇄 가변 도메인 (임의로 불변 영역 포함), 적어도 1 또는 2개의 경쇄 가변 도메인 (임의로 불변 영역 포함), 또는 둘 다를 포함한다. 항-TIM-3 항체 분자는 임의로, US 2015/0218274에 제시된 바와 같은 중쇄, 경쇄, 또는 둘 다로부터의 리더 서열; 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.

[0327]

또 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어, ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23 중 임의의 것으로부터 선택된 항체; 또는 US 2015/0218274의 표 1-4에 기재된 바와 같은 것; 또는 표 1-4의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것; 또는 상기 서열 중 임의의 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과로 동일한) 서열의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다.

[0328]

또 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 US 2015/0218274의 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것을 포함하는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과로 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0329]

또 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 US 2015/0218274의 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것을 포함하는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과로 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 경쇄 CDR에서의 치환, 예를 들어 경쇄의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3에서의 1개 이상의 치환을 포함한다.

[0330]

또 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 US 2015/0218274의 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-

4에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0331] 다른 예시적인 항-TIM-3 항체 분자

[0332] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022 (아납티스바이오/테사로)이다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는, 예를 들어, 표 8에 개시된 바와 같은 APE5137 또는 APE5121의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다. APE5137, APE5121, 및 다른 항-TIM-3 항체는 WO 2016/161270에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0333] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 항체 클론 F38-2E2이다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 F38-2E2의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0334] 추가의 공지된 항-TIM-3 항체는, 예를 들어, WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8,552,156, US 8,841,418, 및 US 9,163,087에 기재된 것을 포함하며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0335] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체는 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 중 1종과 TIM-3 상의 동일한 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하고/거나 그에 결합하는 항체이다.

[0336] 표 8. 다른 예시적인 항-TIM-3 항체 분자의 아미노산 서열

APE5137		
SEQ ID NO: 830	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVS TISGGGTYYTYYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASMD YWGQGTITVSSA
SEQ ID NO: 831	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSRIRYLNWYHQKPGKAPKLLIYGAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGGKTKVE IKR
APE5121		
SEQ ID NO: 832	VH	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKY YVGPADYWGQGTITVSSG
SEQ ID NO: 833	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSSPLTF GGGKTKIEVK

[0337]

[0338] PD-1 억제제

[0339] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 PD-1 억제제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 PDR001 (노파르티스(Novartis)), 니볼루맵 (브리스톨-마이어스 스퀴브(Bristol-Myers Squibb)), 엠브롤리주맵 (머크 & 캄파니(Merck & Co)), 피달리주맵 (큐어테크(CureTech)), MEDI0680 (메드이문(Medimmune)), REGN2810 (레게네론(Regeneron)), TSR-042 (테사로), PF-06801591 (화이자(Pfizer)), BGB-A317 (베이진(Beigene)), BGB-108 (베이진), INCSHR1210 (인사이트(Incyte)), 또는 AMP-224 (앰플리문(Amplimmune))로부터 선택된다.

[0340] 예시적인 PD-1 억제제

[0341] 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 분자이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 2015년 7월 30일에 공개된 US 2015/0210769에 표제 "PD-1에 대한 항체 분자 및 그의 용도" 하에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 분자이고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0342] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 (예를 들어, 표 1에 개시된 BAP049-클론-E 또는 BAP049-클론-B의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로부터의), 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 상보성 결정 영역 (CDR) (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 정의에 따른다 (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같음). 일부 실시양태에서, CDR은 코티아 정의에 따른다 (예를 들어, 표 1에

제시된 바와 같음). 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 및 코티아 둘 다의 조합된 CDR 정의에 따른다 (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같음). 한 실시양태에서, VH CDR1의 카바트 및 코티아 CDR의 조합은 아미노산 서열 GYFTTTYWMH (서열식별번호: 541)를 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과와 변화, 예를 들어, 아미노산 치환 (예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[0343] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 501의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 502의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 503의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 510의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 511의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 512의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 각각은 표 1에 개시되어 있다.

[0344] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 524의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR1, 서열식별번호: 525의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR2, 및 서열식별번호: 526의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR3을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 529의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR1, 서열식별번호: 530의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR2, 및 서열식별번호: 531의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR3을 포함하는 VL을 포함하며, 각각은 표 1에 개시되어 있다.

[0345] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 506의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 506과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 520의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 520과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 516의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 516과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 506의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 520의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 506의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 516의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0346] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 507의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 507과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 521 또는 517의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 521 또는 517과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 507의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH 및 서열식별번호: 521 또는 517의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다.

[0347] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 508의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 508과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 522의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 522와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 518의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 518과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 508의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 522의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 508의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 518의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0348] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 509의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 509와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 523 또는 519의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 523 또는 519와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 509의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 서열식별번호: 523 또는 519의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다.

[0349] 본원에 기재된 항체 분자는 US 2015/0210769에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 만들어질 수 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0350] 표 1. 예시적인 항-PD-1 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

BAP049-클론-B HC		
SEQ ID NO: 501 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 502 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 503 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 504 (코터아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 505 (코터아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 503 (코터아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 507	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCC GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGTACACCTT CACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGCGGCT CTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGC
SEQ ID NO: 508	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 509	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCC GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGTACACCTT CACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGCGGCT CTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCGCTGGCACC TTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGTGCCCTCGGCTGCC TGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCGCTGTGCT GCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGC

[0351]

		CTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGAC CACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTGAATCGA AGTACGGCCCAACCGTGCCCGCTTGTCGCGCGCGAGTTCCCTC GGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCAACCGCAAGCCAAAGGACAC TTTGATGATTTCGCGACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGG ACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGA GGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCGTCGACGG TGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA AGTGTCCAACAAGGGACTTCTAGCTCAATCGAAAAGACCATC TCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGATATCCC TGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATT GACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGG AATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCA CCCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGAAATGTGT TCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACT CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP049-클론-B LC		
SEQ ID NO: 510 (카바트)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 511 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 512 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 513 (코티아)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 514 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 515 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 516	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLTQYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVPSRFGSGSGTDFTFTISLQPEDATYY CQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 517	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTAAAGCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCTC TACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTAGCCTGCAGCCCGA GGATATCGCTACCTACTACTGTGACAACGACTATAGCTACCCCT ACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAAG
SEQ ID NO: 518	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLTQYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVPSRFGSGSGTDFTFTISLQPEDATYY CQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSST LTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 519	DNA 경쇄	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTAAAGCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCTC

[0352]

		TACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCAGCTTACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCGA GGATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCT ACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGT GGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCT CTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGAC AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGT GACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP049-클론-E HC		
SEQ ID NO: 501 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 502 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 503 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 504 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 505 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 503 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 507	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTACACCTT CACTACCTACTGGATGCAGTGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGCACCGGCGGCT CTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCAGTGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGC
SEQ ID NO: 508	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVEFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 509	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTACACCTT CACTACCTACTGGATGCAGTGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGCACCGGCGGCT

[0353]

		CTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACC TTGTAGCCGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCC TGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGCTCGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTTCCCCGCTGTGCT GCAGAGCTCCGGGCTGTAICTGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGC CTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGAC CACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGA AGTACGGCCACCGTGCCCGCTTGTCCCGCGCCGAGTTCCTC GGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTCCCAACGAAGCCCAAGGACAC TTTGATGATTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGG ACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGA GGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCTGTCCGTGTGACGG TGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA AGTGTCCAACAAGGGACTTCTAGCTCAATCGAAAAGACCATC TCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGATACCC TGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAGTCTCATT GACTTGCCCTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGG AATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCA CCCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGAAATGTGT TCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACT CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP049-클론-E LC		
SEQ ID NO: 510 (카바트)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 511 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 512 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 513 (코티아)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 514 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 515 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 520	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 521	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTCAAGCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCTCT ACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTA GTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAG GACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTA CACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG

[0354]

SEQ ID NO: 522	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 523	DNA 경쇄	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCT ACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTA GTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAG GACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCTA CACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTC TACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCC TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA GGGGCGAGTGC
BAP049-클론-B HC		
SEQ ID NO: 524 (카바트)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 525 (카바트)	HCDR2	AATATCTACCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGT TTAAGAAT
SEQ ID NO: 526 (카바트)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 527 (코티아)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 528 (코티아)	HCDR2	TACCCCGGCACCGCGGCGC
SEQ ID NO: 526 (코티아)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-클론-B LC		
SEQ ID NO: 529 (카바트)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACT TCCTGACC
SEQ ID NO: 530 (카바트)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 531 (카바트)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 532 (코티아)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 533 (코티아)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 534 (코티아)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-클론-E HC		
SEQ ID NO: 524	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC

[0355]

(카바트)		
SEQ ID NO: 525 (카바트)	HCDR2	AATATCTACCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGT TTAAGAAAT
SEQ ID NO: 526 (카바트)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 527 (코티아)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 528 (코티아)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 526 (코티아)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-클론-E LC		
SEQ ID NO: 529 (카바트)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACT TCCTGACC
SEQ ID NO: 530 (카바트)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 531 (카바트)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 532 (코티아)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 533 (코티아)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 534 (코티아)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

[0356]

[0357]

다른 예시적인 PD-1 억제제

[0358]

한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 니볼루맵 (브리스틀-마이어스 스킵)이며, 이는 또한 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 오피비오(OPDIVO)®로도 공지되어 있다. 니볼루맵 (클론 5C4) 및 다른 항-PD-1 항체는 US 8,008,449 및 WO 2006/121168에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어, 표 2에 개시된 바와 같은 니볼루맵의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0359]

한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 펌브롤리주맵 (머크 & 캄파니)이며, 이는 또한 램브롤리주맵, MK-3475, MK03475, SCH-900475, 또는 키트루다(KEYTRUDA)®로도 공지되어 있다. 펌브롤리주맵 및 다른 항-PD-1 항체는 문헌 [Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44], US 8,354,509, 및 WO 2009/114335에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어, 표 2에 개시된 바와 같은 펌브롤리주맵의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0360]

한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 피딜리주맵 (큐어테크)이며, 이는 또한 CT-011로도 공지되어 있다. 피딜리주맵 및 다른 항-PD-1 항체는 문헌 [Rosenblatt, J. et al. (2011) J Immunotherapy 34(5): 409-18], US 7,695,715, US 7,332,582, 및 US 8,686,119에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어, 표 2에 개시된 바와 같은 피딜리주맵의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0361]

한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 MEDI0680 (메드이문)이며, 이는 또한 AMP-514로도 공지되어 있다. MEDI0680 및 다른 항-PD-1 항체는 US 9,205,148 및 WO 2012/145493에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 MEDI0680의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0362]

한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 REGN2810 (레게네론)이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 REGN2810의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0363]

한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 PF-06801591 (화이자)이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 PF-06801591의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0364]

한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BGB-A317 또는 BGB-108 (베이진)이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BGB-A317 또는 BGB-108의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변

영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

- [0365] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 INCSTR1210 (인사이트)이며, 이는 또한 INCSTR01210 또는 SHR-1210으로도 공지되어 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 INCSTR1210의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.
- [0366] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 TSR-042 (테사로)이며, 이는 또한 ANB011로도 공지되어 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 TSR-042의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.
- [0367] 추가의 공지된 항-PD-1 항체는, 예를 들어, WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8,735,553, US 7,488,802, US 8,927,697, US 8,993,731, 및 US 9,102,727에 기재된 것을 포함하며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0368] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 본원에 기재된 항-PD-1 항체 중 1종과 PD-1 상의 동일한 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하고/거나 그에 결합하는 항체이다.
- [0369] 한 실시양태에서, PD-1 억제제는, 예를 들어 그 전문이 참조로 포함되는 US 8,907,053에 기재된 바와 같은, PD-1 신호전달 경로를 억제하는 펩티드이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 이뮤노어드헤신 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 이뮤노글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 이뮤노어드헤신)이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 AMP-224이다 (예를 들어 그 전문이 참조로 포함되는 WO 2010/027827 및 WO 2011/066342에 개시된 B7-DCIg (암플리문)).

[0370] 표 2. 다른 예시적인 항-PD-1 항체 분자의 아미노산 서열

니블루맵		
SEQ ID NO: 535	중쇄	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAV IWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATND DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVNHDHPSN TKVDRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK
SEQ ID NO: 536	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQSSNWPRTFGQGTVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
멤브롤리주맵		
SEQ ID NO: 537	중쇄	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWM GGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARR DYRDMGFQDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTC CNVDHPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK
SEQ ID NO: 538	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGSYLHWYQQKPGQAPRLI YLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
피딜리주맵		
SEQ ID NO: 539	중쇄	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMG WINTDSGESTYAEFEKGRFVSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMFYFCVRVGY DALDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNKH PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTVCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 540	경쇄	EIVLTQSPSSLASVGDRTVITCSARSSVSVMHWVQQKPGKAPKLWIYRTSN LASGVPSRFSGSGSGTSYCLTINSLQPEDFATYYCQRSSFLTFGGGTGLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC

[0371]

[0372]

PD-L1 억제제

[0373]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 PD-L1 억제제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 FAZ053 (노파르티스), 아테졸리주맵 (제넨테크(Genentech)/로슈(Roche)), 아벨루맵 (머크 세로노(Merck Serono) 및 화이자), 두르발루맵 (메드이문/아스트라제네카(AstraZeneca)), 또는 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스킵)로부터 선택된다.

[0374]

예시적인 PD-L1 억제제

[0375]

한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체 분자이다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 2016년 4월 21일에 공개된 US 2016/0108123에 표제 "PD-L1에 대한 항체 분자 및 그의 용도" 하에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자이고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0376]

한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 (예를 들어, 표 3에 개시된 BAP058-클론 0 또는 BAP058-클론 N의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로부터의), 또는 표 3에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 상보성 결정 영역 (CDR) (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 정의에 따른다 (예를 들어, 표 3에 제시된 바와 같음). 일부 실시양태에서, CDR은 코티아 정의에 따른다 (예를 들어, 표 3에 제시된 바와 같음). 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 및 코티아 둘 다의 조합된 CDR 정의에 따른다 (예를 들어, 표 3에 제시된 바와 같음). 한 실시양태에서, VH CDR1의 카바트 및 코티아 CDR의 조합은 아미노산 서열

GYFTSYWY (서열식별번호: 647)를 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 3에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 3에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어, 아미노산 치환 (예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[0377] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 601의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 602의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 603의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 609의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 610의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 611의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 각각은 표 3에 개시되어 있다.

[0378] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 628의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR1, 서열식별번호: 629의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR2, 및 서열식별번호: 630의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR3을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 633의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR1, 서열식별번호: 634의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR2, 및 서열식별번호: 635의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR3을 포함하는 VL을 포함하며, 각각은 표 3에 개시되어 있다.

[0379] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 606의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 606과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 616의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 616과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 620의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 620과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 624의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 624와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 606의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 616의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 620의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 624의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0380] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 607의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 607과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 617의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 617과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 621의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 621과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 625의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 625와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 607의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH 및 서열식별번호: 617의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 621의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH 및 서열식별번호: 625의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다.

[0381] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 608의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 608과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 618의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 618과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 622의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 622와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 626의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 626과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 608의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 618의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 622의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 626의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0382] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 615의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 615와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에

서, 항체 분자는 서열식별번호: 619의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 619와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 623의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 623과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 627의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 627과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄 및 서열식별번호: 619의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 623의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 서열식별번호: 627의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다.

[0383] 본원에 기재된 항체 분자는 US 2016/0108123에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 만들어질 수 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0384] 표 3. 예시적인 항-PD-L1 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열

BAP058-클론 O HC		
SEQ ID NO: 601 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 602 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSKYNEFKN
SEQ ID NO: 603 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 604 (코터아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 605 (코터아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 603 (코터아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 606	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQARGQ RLEWIGRIDPNSGSKYNEFKNRFITSRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 607	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACACCT TCTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCA AAGACTGGAGTGGATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTC TACTAAGTATAACGAGAAGTTAAGAATAGGTTCACTATTAGT AGGGATAACTCTAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAATAGC CTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACT ATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCA CTACCGTGACCGTGCTCTCA
SEQ ID NO: 608	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQARGQ RLEWIGRIDPNSGSKYNEFKNRFITSRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYTNCVDHKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLIH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLID SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSL SLG
SEQ ID NO: 615	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACACCT TCTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCA AAGACTGGAGTGGATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTC TACTAAGTATAACGAGAAGTTAAGAATAGGTTCACTATTAGT AGGGATAACTCTAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAATAGC CTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACT ATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCA CTACCGTGACCGTGCTCTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGT GTTCCCGCTGGCACCTTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACC GCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCG TGACCGTGCTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCA CACCTTCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGTG TCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGA CCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGT GGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCC TTGTCCCGCGCGGAGTTCTCGCGGTCCTCGGTCTTTCTGT TCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCC TGAAGTGACATGCGTGGTCTGGACGTGTACAGGAAGATCC GGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAC TTACCGCGTCGTGCTCGTGTGACGGTGTGTCATCAGGACTGG CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCACCAAGGGA CTTCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGA

[0385]

		CAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGA AGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAA CGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCT GGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTG GATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAAGCTGTTCT GTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCTCTCCCTGGGA
BAP058-클론 O LC		
SEQ ID NO: 609 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 610 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 611(카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 612 (코티아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 613 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 614 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 616	VL	AIQLTQSPSSL.SASVGDRTVTITCKASQDVGTA VAWYLQKPGQSPQ LLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDTFTTISLEAEDAATYYCQY NSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 617	DNA VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTCTCAGGACGT GGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGAAAGCCTGGTCAATCA CCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCG TGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCAC CTTCACTATCTTCTACTGGAAGCCGAGGACGCGCTACCTAC TACTGTACAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAG GCACTAAGGTCGAGATTAAAG
SEQ ID NO: 618	경쇄	AIQLTQSPSSL.SASVGDRTVTITCKASQDVGTA VAWYLQKPGQSPQ LLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDTFTTISLEAEDAATYYCQY NSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN NFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 619	DNA 경쇄	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTCTCAGGACGT GGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGAAAGCCTGGTCAATCA CCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCG TGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCAC CTTCACTATCTTCTACTGGAAGCCGAGGACGCGCTACCTAC TACTGTACAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAG GCACTAAGGTCGAGATTAAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGT GTTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACC GCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTACCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA CCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC
BAP058-클론 N HC		
SEQ ID NO: 601 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 602 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 603 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 604 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 605 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 603 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

[0386]

SEQ ID NO: 620	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQATGQ GLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 621	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACACCT TCTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTACCGGTCA AGGCCTGGAGTGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTC TACTAAGTATAACGAGAAGTTAAGAATAGAGTGACTATCACC GCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCC TGAGATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTA TAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC TACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 622	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQATGQ GLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLIH QDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLG
SEQ ID NO: 623	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACACCT TCTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTACCGGTCA AGGCCTGGAGTGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTC TACTAAGTATAACGAGAAGTTAAGAATAGAGTGACTATCACC GCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCC TGAGATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTA TAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC TACCGTGACCGTGTCTTCACTAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTG TTCCCTCGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCG CTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGAGCCCGT GACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCA CACCTTCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTGGGTGGTACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGA CCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGT GGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCAACCGTGCCCGCC TTGTCCCGCGCGGAGTTCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGT TCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCC TGAAGTGACATGCGTGGTCTGACGCTGTACAGGAAGATCC GGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGAGGAGCAGTTCAACTCCAC TTACCGCGTCTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGG CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGCCAACAAGGGA CTTCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGA CAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGA AGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAA CGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGTCT GGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTG GATAAGAGCAGATGGCAGGAGGAAATGTGTTCAAGCTGTTCT GTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCTCTCCCTGGGA
BAP058-클론 N LC		
SEQ ID NO: 609 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 610 (카바트)	LCDR2	WASTRIHT

[0387]

SEQ ID NO: 611(카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 612 (코티아)	LCDR1	SQDVGTAT
SEQ ID NO: 613 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 614 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 624	VL	DVVMQTSPSLPVTLGQSPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAP RLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFLTISSLQPDFAFYQCQQ YNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 625	DNA VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCGTGACCC TGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCTCAGGACGT GGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGC CCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGC GTGCCCTCTAGGTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGGTTCA CCCTGACTATCTTCTACTGCAGCCGACGACTTCGCTACCTAC TACTGTACGAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAG GCACTAAGGTCGAGATTAAAG
SEQ ID NO: 626	경쇄	DVVMQTSPSLPVTLGQSPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAP RLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFLTISSLQPDFAFYQCQQ YNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 627	DNA 경쇄	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCGTGACCC TGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCTCAGGACGT GGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGC CCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGC GTGCCCTCTAGGTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGGTTCA CCCTGACTATCTTCTACTGCAGCCGACGACTTCGCTACCTAC TACTGTACGAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAG GCACTAAGGTCGAGATTAAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGT GTTTATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACC GCCAGCGTGGTGTGCTGTGAACAACCTTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGAACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA CCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC
BAP058-클론 O HC		
SEQ ID NO: 628 (카바트)	HCDR1	AGCTACTGGATGTAC
SEQ ID NO: 629 (카바트)	HCDR2	AGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAG TTTAAGAAT
SEQ ID NO: 630 (카바트)	HCDR3	GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 631 (코티아)	HCDR1	GGCTACACCTTCTACTAGCTAC
SEQ ID NO: 632 (코티아)	HCDR2	GACCCTAATAGCGGCTCT
SEQ ID NO: 630 (코티아)	HCDR3	GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTAC
BAP058-클론 O LC		
SEQ ID NO: 633 (카바트)	LCDR1	AAAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCC
SEQ ID NO: 634 (카바트)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGACACACC
SEQ ID NO: 635 (카바트)	LCDR3	CAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACC
SEQ ID NO: 636 (코티아)	LCDR1	TCTCAGGACGTGGGCACCGCC
SEQ ID NO: 637 (코티아)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 638 (코티아)	LCDR3	TATAATAGCTACCCCTG
BAP058-클론 N HC		

SEQ ID NO: 628 (카바트)	HCDR1	AGCTACTGGATGTAC
SEQ ID NO: 629 (카바트)	HCDR2	AGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAG TTTAAGAAT
SEQ ID NO: 630 (카바트)	HCDR3	GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 631 (코티아)	HCDR1	GGCTACACCTTCTACTAGCTAC
SEQ ID NO: 632 (코티아)	HCDR2	GACCCTAATAGCGGCTCT
SEQ ID NO: 630 (코티아)	HCDR3	GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTAC
BAP058-클론 N LC		
SEQ ID NO: 633 (카바트)	LCDR1	AAAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCC
SEQ ID NO: 634 (카바트)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGACACACC
SEQ ID NO: 635 (카바트)	LCDR3	CAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACC
SEQ ID NO: 636 (코티아)	LCDR1	TCTCAGGACGTGGGCACCGCC
SEQ ID NO: 637 (코티아)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 638 (코티아)	LCDR3	TATAATAGCTACCCCTG

다른 예시적인 PD-L1 억제제

한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 아테졸리주맙 (제넨테크/로슈)이며, 이는 또한 MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70, 또는 테센트릭(TECENTRIQ)TM으로도 공지되어 있다. 아테졸리주맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 US 8,217,149에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분

자는, 예를 들어, 표 4에 개시된 바와 같은 아테졸리주맙의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0392] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 아벨루맙 (머크 세로노 및 화이자)이며, 이는 또한 MSB0010718C로도 공지되어 있다. 아벨루맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 WO 2013/079174에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어, 표 4에 개시된 바와 같은 아벨루맙의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0393] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 두르발루맙 (메드이문/아스트라제네카)이며, 이는 또한 MEDI4736으로도 공지되어 있다. 두르발루맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 US 8,779,108에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어, 표 4에 개시된 바와 같은 두르발루맙의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0394] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스킵)이며, 이는 또한 MDX-1105 또는 12A4로도 공지되어 있다. BMS-936559 및 다른 항-PD-L1 항체는 US 7,943,743 및 WO 2015/081158에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어, 표 4에 개시된 바와 같은 BMS-936559의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0395] 추가의 공지된 항-PD-L1 항체는, 예를 들어, WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8,168,179, US 8,552,154, US 8,460,927, 및 US 9,175,082에 기재된 것을 포함하며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0396] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 중 1종과 PD-L1 상의 동일한 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하고/거나 그에 결합하는 항체이다.

[0397] 표 4. 다른 예시적인 항-PD-L1 항체 분자의 아미노산 서열

아테졸리주맙		
SEQ ID NO: 639	중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP GGFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 640	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLHPATFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
아벨루맙		
SEQ ID NO: 641	중쇄	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIY PSGGITFYADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTV TTVDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 642	경쇄	QSALTQPASVSGSPQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIID VSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTRVFGTGT KVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGS PVKAGVETTKPSKQSNKYYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
두르발루맙		
SEQ ID NO: 643	중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANI KQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGG WFGELAFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 644	경쇄	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGLPWTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
BMS-936559		
SEQ ID NO: 645	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTYAIWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYFCARKFHVSG

[0398]

		SPFGMDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 646	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

[0399]

[0400]

[0401]

[0402]

[0403]

[0404]

LAG-3 억제제

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 LAG-3 억제제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, LAG-3 억제제는 LAG525 (노파르티스), BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스텝), 또는 TSR-033 (테사로)으로부터 선택된다.

예시적인 LAG-3 억제제

한 실시양태에서, LAG-3 억제제는 항-LAG-3 항체 분자이다. 한 실시양태에서, LAG-3 억제제는 2015년 9월 17일에 공개된 US 2015/0259420에 표제 "LAG-3에 대한 항체 분자 및 그의 용도" 하에 개시된 바와 같은 항-LAG-3 항체 분자이고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 표 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 (예를 들어, 표 5에 개시된 BAP050-클론 I 또는 BAP050-클론 J의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로부터의), 또는 표 5에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 항

보성 결정 영역 (CDR) (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 정의에 따른다 (예를 들어, 표 5에 제시된 바와 같음). 일부 실시양태에서, CDR은 코티아 정의에 따른다 (예를 들어, 표 5에 제시된 바와 같음). 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 및 코티아 둘 다의 조합된 CDR 정의에 따른다 (예를 들어, 표 5에 제시된 바와 같음). 한 실시양태에서, VH CDR1의 카바트 및 코티아 CDR의 조합은 아미노산 서열 GFTLTNYGMN (서열식별번호: 766)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 5에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 5에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 것에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어, 아미노산 치환 (예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[0405] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 701의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 702의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 703의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 710의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 711의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 712의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 각각은 표 5에 개시되어 있다.

[0406] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 736 또는 737의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR1, 서열식별번호: 738 또는 739의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR2, 및 서열식별번호: 740 또는 741의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR3을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 746 또는 747의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR1, 서열식별번호: 748 또는 749의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR2, 및 서열식별번호: 750 또는 751의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR3을 포함하는 VL을 포함하며, 각각은 표 5에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 758 또는 737의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR1, 서열식별번호: 759 또는 739의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR2, 및 서열식별번호: 760 또는 741의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VHCDR3을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 746 또는 747의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR1, 서열식별번호: 748 또는 749의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR2, 및 서열식별번호: 750 또는 751의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VLCDR3을 포함하는 VL을 포함하며, 각각은 표 5에 개시되어 있다.

[0407] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 706의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 706과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 718의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 718과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 724의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 724와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 730의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 730과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 706의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 718의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 724의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 730의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0408] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 707 또는 708의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 707 또는 708과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 719 또는 720의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 719 또는 720과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 725 또는 726의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 725 또는 726과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 731 또는 732의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 731 또는 732와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 707 또는 708의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH 및 서열식별번호: 719 또는 720의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 725 또는 726의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH 및 서열식별번호: 731 또는 732의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다.

[0409] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 709의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 709와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 721의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 721과 적어도

85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 727의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 727과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 733의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 733과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 709의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 721의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 727 기의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 733의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0410] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 716 또는 717의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 716 또는 717과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 722 또는 723의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 722 또는 723과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 728 또는 729의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 728 또는 729와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 734 또는 735의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 734 또는 735와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 716 또는 717의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 서열식별번호: 722 또는 723의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 728 또는 729의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 서열식별번호: 734 또는 735의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다.

[0411] 본원에 기재된 항체 분자는 US 2015/0259420에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 만들어질 수 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0412] 표 5. 예시적인 항-LAG-3 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

BAP050-클론 1HC		
SEQ ID NO: 701 (카바트)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 702 (카바트)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 703 (카바트)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 704 (코터아)	HCDR1	GFILTNY
SEQ ID NO: 705 (코터아)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 703 (코터아)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 706	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQ RLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVSLDTSVSTAYLQISLKA DTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 707	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTG GAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGATTACACCT CACCAATTACGGGATGAAGTGGTTCAGACAGGCCCGGGGTCAA CGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGC CTACCTACGCGGACGATTCAAGGGACGGTTCGTGTCTCCCTC GACACCTCCGTGTCCACCGCTACCTCCAATCTCCTCACTGAA AGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCGGCC TACTACTACGGAACCAACACGCCGAAGCCATGGACTACTGGG GCCAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 708	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTG GCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCTGGCTTACACCTG ACCAACTACGGCATGAAGTGGTGGCAGGCGAGGGGCCAGC GGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGGCAGCC TACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTCTCCTTG ACACCTCCGTGTCCACCGCTACCTGCAGATCTCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGG CCAGGGCACCACTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 709	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQ RLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVSLDTSVSTAYLQISLKA DTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO: 716	DNA 중쇄	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTG GAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGATTACACCT CACCAATTACGGGATGAAGTGGTTCAGACAGGCCCGGGGTCAA

[0413]

	CGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGC CTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCCTC GACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAA AGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCC TACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGG GCCAGGGCACCCTGTGACTGTGTCCAGCGCGTCCACTAAGGG CCCGTCCGTGTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGAGCACTAGCG AATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCCTGGTCAAGGATTACTTCCCG GAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCG GAGTGCACACCTTCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGTGTAC TCGCTGTCTCGGTGGTACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC CAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAAGTACGGCCACCGTGCC CGCCTTGTCCCGCGCGGAGTTCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTT CTGTTCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTCCCGCAC CCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGGACGTGTACAGGAAGAT CCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGC ACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAC TTACCGCGTGTGTCCGTGCTGACGGTGTGCATCAGGACTGGC TGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAGTGTCCAACAAGGGAC TTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACA GCCCGGGAACCCCAAGTGATACCTGCCCACCGAGCCAGGA GAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGG GCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGG CCAGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGTGGAC TCAGACGATCCTTCTTCTACTCGCGGTGACCGTGATATA GAGCAGATGGCAGGAGGAAATGTGTTTCACTGTTCTGTGATG CATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCT CTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 717	DNA 중쇄 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTG GCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCTGGCTTACCCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGC GGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACCGCGGAGCC TACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTCTTCTCCCTGG ACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTTCTGCTTCTACCAAGGGGC CCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAAGCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGCCGTGTGTCAGAGCAGCGGCCTGTA CAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCT GCCCCCCTGCCCAGCCCCGAGTTCTTGGGCGGACCCAGCGT GTTCTGTTCCTTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCA GAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGA GGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTTTAACA GCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAG

[0414]

		GGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCACCCAGCC AAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT GAAGGGCTTCTACCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGC TGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGCAACGTCTTTAGCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCCTACACCCAGAAGAGCC TGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-클론 I LC		
SEQ ID NO: 710 (카바트)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 711 (카바트)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 712 (카바트)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 713 (코티아)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 714 (코티아)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 715 (코티아)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 718	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITICSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQL LIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQYYN LPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 719	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGT GGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCT CTAACTACCTGAACCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCT CAGCTGCTGATCTACTACCTAGCACCTGCACCTGGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCTGA CTATCTCTAGCCTGCAGCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGT CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTA AGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 720	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGACATC TCCAACCTACCTGAACCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCC TCAGCTGCTGATCTACTACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTG ACCATCAGTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTG CCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAATCAAG
SEQ ID NO: 721	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITICSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQL LIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQYYN LPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 722	DNA 경쇄	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGT GGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCT CTAACTACCTGAACCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCT CAGCTGCTGATCTACTACCTAGCACCTGCACCTGGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCTGA

[0415]

		CTATCTCTAGCCTGCAGCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGT CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTA AGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTTCAT CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGC GTGGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCGGGAGGCCAAGG TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 723	DNA 경쇄	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGACATC TCCAACCTACCTGAAGTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCC TCAGCTGTGTACTACTACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTG ACCATCAGTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTG CCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC TCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCAGGGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCC AGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCC AGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-클론 JHC		
SEQ ID NO: 701 (카바트)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 702 (카바트)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 703 (카바트)	HCDR3	NPPYYYGTTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 704 (코티아)	HCDR1	GFILTNY
SEQ ID NO: 705 (코티아)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 703 (코티아)	HCDR3	NPPYYYGTTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 724	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVSLDTSVSTAYLQISLKA EDTAVYYCARNPPYYYGTTNNAEAMDYWGQGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 725	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCG GCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTCACCCT GACTAACTACGGGATGAAGTGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGC CTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCTGTGTTAGCCTG GACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAA GGCCGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCC TACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGG GTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC

[0416]

SEQ ID NO: 726	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTG GCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGG GCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCC TACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTCTCCCTGG ACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 727	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARNPPYYGTNNAEAMDYWGQGTITVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO: 728	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCG GCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTCACCCT GACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCCCAAGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGC CTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCTGTCTTAGCCTG GACACTAGTGTGTCTACCGCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAA GGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCC TACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGG GTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGTAGCACTAAGGG CCCGTCCGTGTTCCCTCGCACCTTGTAGCCGAGCACTAGCG AATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCGTGGTCAAGGATTACTTCCG GAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCG GAGTGCACACCTTCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTAC TCGCTGTCTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC CAAGACCTACACTTGAACGTTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCAACCGTGCC CGCCTTGTCCCGCGCCGAGTTCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTT CTGTTCCCAACGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTCCCGCAC CCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGTGGACGTGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGC ACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAC TTACCGCGTCGTGTCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGC TGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGAC TTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACA GCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCTGCCACCGAGCCAGGAA GAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGG GCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGG CCAGCCGGAACAACTACAAGACCAACCCCTCCGGTGTGGAC TCAGACGGATCCTTCTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAA GAGCAGATGGCAGGAGGGAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATG CATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCT CTCCCTGGGA

[0417]

SEQ ID NO: 729	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTG GCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCTGGCTTACCCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGG GCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCC TACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTTCTCCCTGG ACACCTCCGTGTCCACCGCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTAATACTGCGCCCGGAACCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGGC CCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCTGCTCCAGAAGCACCAAGCA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG GCGTGACACACCTTCCCGCCGTGTGTCAGAGCAGCGGCCTGTA CAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCT GCCCCCTGCCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGT GTTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCA GAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGA GGACCCCGAGGTCCAGTTCAGTGTGACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTTTAACA GCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGGTCTCCAACAAG GGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCACCCAGCC AAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT GAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGC TGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCC TGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-클론 J LC		
SEQ ID NO: 710 (카바트)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 711 (카바트)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 712 (카바트)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 713 (코터아)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 714 (코터아)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 715 (코터아)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 730	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKL LIYYTSTLHLGIPPRFSGSYGTDFTLTINNIESDAAYYFCQQYYN LPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 731	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGT GGGCGATAGAGTGAATATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCT CTAACTACCTGAAGTGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCC

[0418]

		TAAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCCCTGCACCTGGGAATCC CCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTACGGCACCGACTTCACCCTG ACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGCCGCTACTACTTCTG TCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTA AGGTCGAGATTAAAG
SEQ ID NO: 732	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGACATC TCCAACCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC CCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATC CCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCT GACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCCGCTACTACTTC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 733	경쇄	DIQMTQSPSSLASVGDRTITCSSQDISNYLWYQKPKGKAPKL LIYYTSLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLINNIESEDAAYYFCQYYN LPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNMF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 734	DNA 경쇄	GATATTGAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGTAGTGT GGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCT CTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCC TAAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCCCTGCACCTGGGAATCC CCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTACGGCACCGACTTCACCCTG ACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGCCGCTACTACTTCTG TCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTA AGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCAT CTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGC GTGGTGTGCCTGTGTAACAATTCTACCCCCGGGAGGCCAAGG TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGCAACAGCCA GGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCTTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 735	DNA 경쇄	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGACATC TCCAACCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC CCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATC CCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCT GACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCCGCTACTACTTC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGT CATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCC AGCGTGGTGTGTCTGTGTAACAATTCTACCCAGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCTTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-클론 1 HC		
SEQ ID NO: 736 (카바트)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC

[0419]

SEQ ID NO: 737 (카바트)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 738 (카바트)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATT TCAAGGGA
SEQ ID NO: 739 (카바트)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TCAAGGGC
SEQ ID NO: 740 (카바트)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGG ACTAC
SEQ ID NO: 741 (카바트)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGG ACTAT
SEQ ID NO: 742 (코티아)	HCDR1	GGATTCAACCCTCACCAATTAC
SEQ ID NO: 743 (코티아)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 744 (코티아)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 745 (코티아)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 740 (코티아)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGG ACTAC
SEQ ID NO: 741 (코티아)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGG ACTAT
BAP050-클론 I LC		
SEQ ID NO: 746 (카바트)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 747 (카바트)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 748 (카바트)	LCDR2	TACACTAGCACCTGCACCTG
SEQ ID NO: 749 (카바트)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 750 (카바트)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 751 (카바트)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 752 (코티아)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 753 (코티아)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 754 (코티아)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 755 (코티아)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 756 (코티아)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 757 (코티아)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-클론 J HC		

[0420]

SEQ ID NO: 758 (카바트)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 737 (카바트)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 759 (카바트)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TTAAGGGC
SEQ ID NO: 739 (카바트)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TCAAGGGC
SEQ ID NO: 760 (카바트)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGG ACTAC
SEQ ID NO: 741 (카바트)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGG ACTAT
SEQ ID NO: 761 (코티아)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
SEQ ID NO: 743 (코티아)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 744 (코티아)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 745 (코티아)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 760 (코티아)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGG ACTAC
SEQ ID NO: 741 (코티아)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGG ACTAT
BAP050-클론 J LC		
SEQ ID NO: 746 (카바트)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 747 (카바트)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 748 (카바트)	LCDR2	TACACTAGCACCTGCACCTG
SEQ ID NO: 749 (카바트)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 750 (카바트)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 751 (카바트)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 752 (코티아)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 753 (코티아)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 754 (코티아)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 755 (코티아)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 756 (코티아)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 757 (코티아)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

[0421]

[0422]

다른 예시적인 LAG-3 억제제

[0423]

한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스텝)이며, 이는 또한 BMS986016으로도 공지되어 있다. BMS-986016 및 다른 항-LAG-3 항체는 WO 2015/116539 및 US 9,505,839에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는, 예를 들어, 표 6에 개시된 바와 같은 BMS-986016의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0424]

한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 TSR-033 (테사로)이다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 TSR-033의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0425]

한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP731 또는 GSK2831781 (GSK 및 프리마 바이오메드(Prima BioMed))이다. IMP731 및 다른 항-LAG-3 항체는 WO 2008/132601 및 US 9,244,059에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는, 예를 들어, 표 6에 개시된 바와 같은 IMP731의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열

을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 GSK2831781의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0426] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP761 (프리마 바이오메드)이다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP761의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0427] 추가의 공지된 항-LAG-3 항체는, 예를 들어, WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9,244,059, US 9,505,839에 기재된 것을 포함하며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0428] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 본원에 기재된 항-LAG-3 항체 중 1종과 LAG-3 상의 동일한 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하고/거나 그에 결합하는 항체이다.

[0429] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 억제제는 가용성 LAG-3 단백질, 예를 들어 그 전문이 참조로 포함되는 WO 2009/044273에 개시된 바와 같은, 예를 들어 IMP321 (프리마 바이오메드)이다.

[0430] 표 6. 다른 예시적인 항-LAG-3 항체 분자의 아미노산 서열

BMS-986016		
SEQ ID NO: 762	중쇄	QVQLQQWAGLLKPSETLSLTCAYVYGGFSFDYYWNWIRQPPGKGLE WIGENHRGSTNSNP SLKSRVTLSLDTSKNQFSLKLSVTAADTA VYYC AFGYSDYENWFDPWQGTLVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTITCYNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEH ALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 763	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLA WYQQKPGQAPRLIYD ASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFG QGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IMP731		
SEQ ID NO: 764	중쇄	QVQLKESGPGLVAPQSLSITCTVSGFSLTAYGVN WVRQPPGKGLEWL GMIWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSKVFLKMNSLQTDITARYYC AREGDVAFDYWGQGTTLT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCK VSNKALPAIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEHA LHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 765	경쇄	DIVMTQSPSSLA VSVGKVTMSCKSSQSLNLSNQKNYLA WYQQKPG QSPKLLVYFASTRDSGVPDRFIGSGSGTDFLTISVQAEDLADYFCLQ HFGTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0431]

[0432] GITR 효능제

[0433] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 GITR 효능제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, GITR 효능제는 GWN323 (NVS), BMS-986156, MK-4166 또는 MK-1248 (머크), TRX518 (립 테라퓨틱스(Leap Therapeutics)), INCAGN1876 (인사이트(Incyte)/아제누스(Agenus)), AMG 228 (암젠(Amgen)) 또는 INBRX-110 (인히브릭스(Inhibrx))이다.

[0434] 예시적인 GITR 효능제

[0435] 한 실시양태에서, GITR 효능제는 항-GITR 항체 분자이다. 한 실시양태에서, GITR 효능제는 2016년 4월 14일에 공개된 WO 2016/057846에 표제 "증대된 면역 반응 및 암 요법을 위한 조성물 및 사용 방법" 하에 기재된 바와 같은 항-GITR 항체 분자이고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0436] 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 표 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 (예를 들어, 표 9에 개시된 MAB7의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로부터의), 또는 표 9에 제시된 뉴클레오타이드 서열로부터의 (예를 들어, 표 9에 개시된 MAB7의 뉴클레오타이드 서열로부터의) 서열을 포함한다.

티드 서열에 의해 코딩된 것으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 상보성 결정 영역 (CDR) (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 정의에 따른다 (예를 들어, 표 9에 제시된 바와 같음). 일부 실시양태에서, CDR은 코티아 정의에 따른다 (예를 들어, 표 9에 제시된 바와 같음). 한 실시양태에서, CDR 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 9에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 9에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어, 아미노산 치환 (예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[0437] 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 서열식별번호: 909의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 911의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 913의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 914의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 916의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 918의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하며, 각각은 표 9에 개시되어 있다.

[0438] 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 서열식별번호: 901의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 901과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 서열식별번호: 902의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 902와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 서열식별번호: 901의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0439] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 905의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 905와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 906의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 906과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 905의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VH 및 서열식별번호: 906의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다.

[0440] 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 서열식별번호: 903의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 903과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 서열식별번호: 904의 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 904와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 서열식별번호: 903의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 904의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0441] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 907의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 907과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 908의 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 908과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 또는 그 초과로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열식별번호: 907의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 중쇄 및 서열식별번호: 908의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다.

[0442] 본원에 기재된 항체 분자는 WO 2016/057846에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 만들어질 수 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0443] 표 9: 예시적인 항-GITR 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

MAB7		
SEQ ID NO: 901	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVVDWVRQAPGKGLEWVGVIWGGGGTYAYSSLMGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGLVTVS
SEQ ID NO: 902	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRLIYGASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCGQSYSPFTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 903	중쇄	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVVDWVRQAPGKGLEWVGVIWGGGGTYAYSSLMGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 904	경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRLIYGASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCGQSYSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSLTITLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 905	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTCCGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCTCCCTGTCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGC GGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGTTCACCATCTCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGACACCTGGTGACAGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 906	DNA VL	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCCCGGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTGTCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGGCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCGGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGGCCAGTCTACTCATACCCCTTACCTTCGGCCAGGACCAAGCTGGAAATCAAG

[0444]

SEQ ID NO: 907	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGCGGACTGGTGCAG TCCGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCCTGCCCTCCGGCTT CTCCCTGTCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGGCC CCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGAGTGATCTGGGGC GGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCGGT TCACCATCTCCGGGACAACTCCAAGAACACCTGTACCT GCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTAC TACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCG CCATGGATTATTGGGGCCAGGGACCCCTGGTGACAGTGTC CTCCGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTCCCTGGCC CCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGG GTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACAGT GTCCTGGAACCTGCGGGCTCTGACTTCCGGCGTGACACCC TTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGA GCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCA GACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAG ACCCACACCTGCCCCCCTGCCAGCTCCAGAACTGCTGG GAGGGCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGA CACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGACGTGTCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGG GTGGTGTCCGTGTGACCGTGTGCACAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCC TGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCAG CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGTGGAG TGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACC ACCCCCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGT ACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGTGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGC AAG
SEQ ID NO: 908	DNA 경쇄	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCGCCACCCTGTCTGTGT TCCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGA GTCCGTGTCTTCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCT GGTCAGGCCCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGCTCTAACC GGGCCACCGGCATCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAG CGCACCGACTTACCCCTGACCATCTCCGGCTGGAACCC GAGGACTTCGCGGTGTAATACTGCGGCCAGTCTACTCAT ACCCCTTACCTTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAATCAA GCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTCTATCTTCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTG TGCCTGTGAACAACCTTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCC AGGAGAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGG GCGAGTGC
SEQ ID NO: 909 (카바트)	HCDR1	SYGVD
SEQ ID NO: 910 (코티아)	HCDR1	GFSLSY
SEQ ID NO: 911 (카바트)	HCDR2	VIWGGGGTYAYSSLMG
SEQ ID NO: 912 (코티아)	HCDR2	WGGGG
SEQ ID NO: 913 (카바트)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 913 (코티아)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 914 (카바트)	LCDR1	RASESVSSNVA

SEQ ID NO: 915 (코티아)	LCDR1	SESVSSN
SEQ ID NO: 916 (카바트)	LCDR2	GASNRAT
SEQ ID NO: 917 (코티아)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 918 (카바트)	LCDR3	GQSYSPFT
SEQ ID NO: 919 (코티아)	LCDR3	SYSYPF

다른 예시적인 G1TR 효능제

한 실시양태에서, 항-G1TR 항체 분자는 BMS-986156 (브리스톨-마이어스 스텝)이며, 이는 또한 BMS 986156 또는 BMS986156으로도 공지되어 있다. BMS-986156 및 다른 항-G1TR 항체는, 예를 들어 US 9,228,016 및 WO 2016/196792에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-G1TR 항체 분자는, 예를 들어, 표 10에 개시된 바와 같은 BMS-986156의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

한 실시양태에서, 항-G1TR 항체 분자는 MK-4166 또는 MK-1248 (머크)이다. MK-4166, MK-1248, 및 다른 항-G1TR 항체는, 예를 들어 US 8,709,424, WO 2011/028683, WO 2015/026684, 및 문헌 [Mahne et al. Cancer Res. 2017; 77(5):1108-1118]에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-G1TR 항체 분자는 MK-4166 또는 MK-1248의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변

영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

- [0450] 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 TRX518 (립 테라퓨틱스)이다. TRX518 및 다른 항-GITR 항체는, 예를 들어 US 7,812,135, US 8,388,967, US 9,028,823, WO 2006/105021, 및 문헌 [Ponte J et al. (2010) Clinical Immunology; 135:S96]에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 TRX518의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.
- [0451] 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 INCAGN1876 (인사이트/아제누스)이다. INCAGN1876 및 다른 항-GITR 항체는, 예를 들어 US 2015/0368349 및 WO 2015/184099에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 INCAGN1876의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.
- [0452] 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 AMG 228 (암젠)이다. AMG 228 및 다른 항-GITR 항체는, 예를 들어 US 9,464,139 및 WO 2015/031667에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 AMG 228의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.
- [0453] 한 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 INBRX-110 (인히브룩스)이다. INBRX-110 및 다른 항-GITR 항체는, 예를 들어 US 2017/0022284 및 WO 2017/015623에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, GITR 효능제는 INBRX-110의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.
- [0454] 한 실시양태에서, GITR 효능제 (예를 들어, 융합 단백질)는 MEDI 1873 (메드이퐁)이며, 이는 또한 MEDI1873으로도 공지되어 있다. MEDI 1873 및 다른 GITR 효능제는, 예를 들어 US 2017/0073386, WO 2017/025610, 및 문헌 [Ross et al. Cancer Res 2016; 76(14 Suppl): Abstract nr 561]에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, GITR 효능제는 MEDI 1873의 글루코코르티코이드-유도된 TNF 수용체 리간드 (GITRL)의 IgG Fc 도메인, 기능적 다량체화 도메인, 및 수용체 결합 도메인 중 1개 이상을 포함한다.
- [0455] 추가의 공지된 GITR 효능제 (예를 들어, 항-GITR 항체)는, 예를 들어, WO 2016/054638에 기재된 것을 포함하며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0456] 한 실시양태에서, 항-GITR 항체는 본원에 기재된 항-GITR 항체 중 1종과 GITR 상의 동일한 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하고/거나 그에 결합하는 항체이다.
- [0457] 한 실시양태에서, GITR 효능제는 GITR 신호전달 경로를 활성화하는 펩티드이다. 한 실시양태에서, GITR 효능제는 불변 영역 (예를 들어, 이뮤노글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 이뮤노어드헤신 결합 단편 (예를 들어, GITRL의 세포외 또는 GITR 결합 부분을 포함하는 이뮤노어드헤신 결합 단편)이다.
- [0458] 표 10: 다른 예시적인 항-GITR 항체 분자의 아미노산 서열

BMS-986156		
SEQ ID NO: 920	VH	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGL EWVAIVWYEGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 921	VL	AIQLTQSPSSLASVSGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLESGVPSRFRSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQFNSTPY TFGQGTKLEIK

[0459]

IL15/IL-15Ra 복합체

[0460]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 IL-15/IL-15Ra 복합체와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 NIZ985 (노파르티스), ATL-803 (알토르(Altor)) 또는 CYP0150 (사이툰(Cytune))으로부터 선택된다.

[0461]

예시적인 IL-15/IL-15Ra 복합체

[0462]

한 실시양태에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 인간 IL-15Ra의 가용성 형태와 복합체화된 인간 IL-15를 포함한다. 복합체는 IL-15Ra의 가용성 형태에 공유 또는 비공유 결합된 IL-15를 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 인간 IL-15는 IL-15Ra의 가용성 형태에 비공유 결합된다. 특정한 실시양태에서, 조성물의 인간 IL-15는 표 11의 서열식별번호: 1001의 아미노산 서열을 포함하고, 인간 IL-15Ra의 가용성 형태는, 그 전문이 참조로 포함되

[0463]

는 WO 2014/066527에 기재된 바와 같이, 표 11의 서열식별번호: 1002의 아미노산 서열을 포함한다. 본원에 기재된 분자는 WO 2007/084342에 기재된 벡터, 숙주 세포, 및 방법에 의해 만들어질 수 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

표 11. 예시적인 IL-15/IL-15Ra 복합체의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

NIZ985		
SEQ ID NO: 1001	인간 IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASHIDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIIVQMFINIS
SEQ ID NO: 1002	인간 가용성 IL-15Ra	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTTPSLKCIRDPAALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPELSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG

다른 예시적인 IL-15/IL-15Ra 복합체

한 실시양태에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 ALT-803, IL-15/IL-15Ra Fc 융합 단백질 (IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc 가용성 복합체)이다. ALT-803은 WO 2008/143794에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, IL-15/IL-15Ra Fc 융합 단백질은 표 12에 개시된 바와 같은 서열을 포함한다.

한 실시양태에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 IL-15Ra (CYP0150, 사이툰)의 스시 도메인에 융합된 IL-15를 포함한다. IL-15Ra의 스시 도메인은 IL-15Ra의 신호 펩티드 다음의 첫번째 시스테인 잔기에서 시작하고 상기 신호 펩티드 다음의 네번째 시스테인 잔기에서 끝나는 도메인을 지칭한다. IL-15Ra의 스시 도메인에 융합된 IL-15의 복합체는 WO 2007/04606 및 WO 2012/175222에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 한 실시양태에서, IL-15/IL-15Ra 스시 도메인 융합은 표 12에 개시된 바와 같은 서열을 포함한다.

표 12. 다른 예시적인 IL-15/IL-15Ra 복합체의 아미노산 서열

ALT-803 (알토르)		
SEQ ID NO: 1003	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASHIDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIIVQMFINIS
SEQ ID NO: 1004	IL-15RaSu/ Fc	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTTPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IL-15 / IL-15Ra 스시 도메인 융합 (사이툰)		
SEQ ID NO:1005	인간 IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCCKVTAMKCFLEELQVISLESGDASHIDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIIVQMFINIS 여기서 X는 E 또는 K임
SEQ ID NO:1006	인간 IL-15Ra 스시 및 힌지 도메인	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTTPSLKCIRDPAALVHQRPAAPP

제약 조성물, 제제, 및 키트

또 다른 측면에서, 개시내용은 조성물, 예를 들어 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다. 본원에 사용된, "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 수용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 직장, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어 주사 또는 주입에 의함)에 적합할 수 있다.

본원에 기재된 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은, 예를 들어 액체, 반-고체 및 고체 투여 형태, 예컨대 액체 용액 (예를 들어, 주사가능한 및 주입가능한 용액), 분산액 또는 현탁액, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 바람직한 형태는 의도하는 투여 방식 및 치료 용도에 좌우된다. 전형적인 바람직한 조성물은 주사가능한 또는 주입가능한 용액 형태이다. 바람직한 투여 방식은 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내)이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.

본원에 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 다른 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을

포함한다.

- [0475] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에 멸균되고 안정하여야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 분산액, 리포솜, 또는 높은 항체 농도에 적합한 다른 정렬된 구조로서 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 용액은 요구되는 양의 활성 화합물 (예를 들어, 항체 또는 항체 부분)을, 요구되는 경우 상기 열거된 성분 중 1종 또는 조합물과 함께 적절한 용매에 혼입하고, 이어서 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 이전에 멸균-여과된 그의 용액으로부터 활성 성분 플러스 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조이다. 용액의 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사가능한 조성물의 지속 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함시킴으로써 일어날 수 있다.
- [0476] 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자 또는 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 대상체에게 투여 (예를 들어, 정맥 내 투여)하는데 적합한 제제 (예를 들어, 용량 제제 또는 투여 형태)로 제제화될 수 있다. 본원에 기재된 제제는 액체 제제, 동결건조 제제, 또는 재구성된 제제일 수 있다.
- [0477] 특정 실시양태에서, 제제는 액체 제제이다. 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자) 및 완충제를 포함한다.
- [0478] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 25 mg/mL 내지 250 mg/mL, 예를 들어, 50 mg/mL 내지 200 mg/mL, 60 mg/mL 내지 180 mg/mL, 70 mg/mL 내지 150 mg/mL, 80 mg/mL 내지 120 mg/mL, 90 mg/mL 내지 110 mg/mL, 50 mg/mL 내지 150 mg/mL, 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 150 mg/mL 내지 200 mg/mL, 또는 100 mg/mL 내지 200 mg/mL, 예를 들어, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 130 mg/mL, 140 mg/mL, 또는 150 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 80 mg/mL 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재한다.
- [0479] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 히스티딘을 포함하는 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)는 1 mM 내지 100 mM, 예를 들어, 2 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 10 mM 내지 30 mM, 15 내지 25 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 20 mM, 5 mM 내지 10 mM, 40 mM 내지 50 mM, 30 mM 내지 50 mM, 20 mM 내지 50 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 5 mM 내지 50 mM, 예를 들어, 2 mM, 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)는 15 mM 내지 25 mM, 예를 들어, 20 mM의 농도로 존재한다. 다른 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)는 pH가 4 내지 7, 예를 들어, 5 내지 6, 예를 들어, 5, 5.5, 또는 6이다. 일부 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)는 pH가 5 내지 6, 예를 들어, 5.5이다. 특정 실시양태에서, 완충제는 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하고, pH가 5 내지 6 (예를 들어, 5.5)이다. 특정 실시양태에서, 완충제는 히스티딘 및 히스티딘-HCl을 포함한다.
- [0480] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 80 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 및 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하고 pH가 5 내지 6 (예를 들어, 5.5)인 완충제를 포함한다.
- [0481] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 추가로 탄수화물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탄수화물은 수크로스이다. 일부 실시양태에서, 탄수화물 (예를 들어, 수크로스)은 50 mM 내지 500 mM, 예를 들어, 100 mM 내지 400 mM, 150 mM 내지 300 mM, 180 mM 내지 250 mM, 200 mM 내지 240 mM, 210 mM 내지 230 mM, 100 mM 내지 300 mM, 100 mM 내지 250 mM, 100 mM 내지 200 mM, 100 mM 내지 150 mM, 300 mM 내지 400 mM, 200 mM 내지 400 mM, 또는 100 mM 내지 400 mM, 예를 들어, 100 mM, 150 mM, 180 mM, 200 mM, 220 mM, 250 mM, 300 mM, 350 mM, 또는 400 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제제는 200 mM 내지 250 mM, 예를 들어, 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스를 포함한다.
- [0482] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 80 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하고 pH가 5 내지 6 (예를 들어, 5.5)인 완충제; 및 200 mM 내지 250 mM, 예를 들어, 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는

수크로스를 포함한다.

- [0483] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 추가로 계면활성제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 20이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20은 0.005 % 내지 0.1% (w/w), 예를 들어, 0.01% 내지 0.08%, 0.02% 내지 0.06%, 0.03% 내지 0.05%, 0.01% 내지 0.06%, 0.01% 내지 0.05%, 0.01% 내지 0.03%, 0.06% 내지 0.08%, 0.04% 내지 0.08%, 또는 0.02% 내지 0.08% (w/w), 예를 들어, 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 또는 0.1% (w/w)의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제제는 0.03% 내지 0.05%, 예를 들어 0.04% (w/w)의 농도로 존재하는 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20을 포함한다.
- [0484] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 80 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하고 pH가 5 내지 6 (예를 들어, 5.5)인 완충제; 200 mM 내지 250 mM, 예를 들어, 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스; 및 0.03% 내지 0.05%, 예를 들어 0.04% (w/w)의 농도로 존재하는 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20을 포함한다.
- [0485] 일부 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 20 mM의 농도의 히스티딘 완충제 (예를 들어, 히스티딘/히스티딘-HCL)를 포함하고 pH가 5.5인 완충제; 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스; 및 0.04% (w/w)의 농도로 존재하는 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20을 포함한다.
- [0486] 일부 실시양태에서, 액체 제제는 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 제제를 희석함으로써 제조된다. 예를 들어, 약물 물질 제제는 1종 이상의 부형제 (예를 들어, 농축 부형제)를 포함하는 용액으로 희석될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용액은 히스티딘, 수크로스, 또는 폴리소르베이트 20 중 1, 2종, 또는 모두를 포함한다. 특정 실시양태에서, 용액은 약물 물질 제제와 동일한 부형제(들)를 포함한다. 예시적인 부형제는 아미노산 (예를 들어, 히스티딘), 탄수화물 (예를 들어, 수크로스), 또는 계면활성제 (예를 들어, 폴리소르베이트 20)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 액체 제제는 재구성된 동결건조 제제가 아니다. 다른 실시양태에서, 액체 제제는 재구성된 동결건조 제제이다. 일부 실시양태에서, 제제는 액체로서 저장된다. 다른 실시양태에서, 제제는 액체로서 제조되고, 이어서 저장 전에 예를 들어 동결건조 또는 분무-건조에 의해 건조된다.
- [0487] 특정 실시양태에서, 0.5 mL 내지 10 mL (예를 들어, 0.5 mL 내지 8 mL, 1 mL 내지 6 mL, 또는 2 mL 내지 5 mL, 예를 들어, 1 mL, 1.2 mL, 1.5 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 4.5 mL, 또는 5 mL)의 액체 제제가 용기 (예를 들어, 바이알)에 충전된다. 다른 실시양태에서, 액체 제제는 용기 (예를 들어, 바이알)당 액체 제제의 적어도 1 mL (예를 들어, 적어도 1.2 mL, 적어도 1.5 mL, 적어도 2 mL, 적어도 3 mL, 적어도 4 mL, 또는 적어도 5 mL)의 추출 가능한 부피가 추출될 수 있도록 용기 (예를 들어, 바이알) 내로 충전된다. 특정 실시양태에서, 액체 제제는 임상 현장에서 희석 없이 용기 (예를 들어, 바이알)로부터 추출된다. 특정 실시양태에서, 액체 제제는 임상 현장에서 약물 물질 제제로부터 희석되고, 용기 (예를 들어, 바이알)로부터 추출된다. 특정 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 액체 제제)는 환자에게 주입이 시작되기 전, 예를 들어, 1시간 내 (예를 들어, 45분, 30분, 또는 15분 내)에 주입 백에 주사된다.
- [0488] 본원에 기재된 제제는 용기에 저장될 수 있다. 본원에 기재된 제제 중 임의의 것을 위해 사용되는 용기는, 예를 들어 바이알, 및 임의로 마개, 캡, 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이알은 유리 바이알, 예를 들어 6R 백색 유리 바이알이다. 다른 실시양태에서, 마개는 고무 마개, 예를 들어 회색 고무 마개이다. 다른 실시양태에서, 캡은 플립-오프 캡, 예를 들어 알루미늄 플립-오프 캡이다. 일부 실시양태에서, 용기는 6R 백색 유리 바이알, 회색 고무 마개 및 알루미늄 플립-오프 캡을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용기 (예를 들어, 바이알)는 단일-사용 용기를 위한 것이다. 특정 실시양태에서, 25 mg/mL 내지 250 mg/mL, 예를 들어, 50 mg/mL 내지 200 mg/mL, 60 mg/mL 내지 180 mg/mL, 70 mg/mL 내지 150 mg/mL, 80 mg/mL 내지 120 mg/mL, 90 mg/mL 내지 110 mg/mL, 50 mg/mL 내지 150 mg/mL, 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 150 mg/mL 내지 200 mg/mL, 또는 100 mg/mL 내지 200 mg/mL, 예를 들어, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 130 mg/mL, 140 mg/mL, 또는 150 mg/mL의 항-TIM-3 항체 분자가 용기 (예를 들어, 바이알) 내에 존재한다.
- [0489] 일부 실시양태에서, 제제는 동결건조 제제이다. 특정 실시양태에서, 동결건조 제제는 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 액체 제제로부터 동결건조되거나 건조된다. 예를 들어, 1 내지 5 mL, 예를 들어, 1 내지

2 mL의 액체 제제가 용기 (예를 들어, 바이알)당 충전될 수 있고, 동결건조될 수 있다.

- [0490] 일부 실시양태에서, 제제는 재구성된 제제이다. 특정 실시양태에서, 재구성된 제제는 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 동결건조 제제로부터 재구성된다. 예를 들어, 재구성된 제제는 단백질이 재구성된 제제에 분산되도록 동결건조 제제를 희석제 중에 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 동결건조 제제는 1 mL 내지 5 mL, 예를 들어, 1 mL 내지 2 mL, 예를 들어, 1.2 mL의 주사용수 또는 완충제로 재구성된다. 특정 실시양태에서, 동결건조 제제는, 예를 들어 임상 현장에서 1 mL 내지 2 mL의 주사용수로 재구성된다.
- [0491] 일부 실시양태에서, 재구성된 제제는 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자) 및 완충제를 포함한다.
- [0492] 일부 실시양태에서, 재구성된 제제는 25 mg/mL 내지 250 mg/mL, 예를 들어, 50 mg/mL 내지 200 mg/mL, 60 mg/mL 내지 180 mg/mL, 70 mg/mL 내지 150 mg/mL, 80 mg/mL 내지 120 mg/mL, 90 mg/mL 내지 110 mg/mL, 50 mg/mL 내지 150 mg/mL, 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 150 mg/mL 내지 200 mg/mL, 또는 100 mg/mL 내지 200 mg/mL, 예를 들어, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 130 mg/mL, 140 mg/mL, 또는 150 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 80 mg/mL 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재한다.
- [0493] 일부 실시양태에서, 재구성된 제제는 히스티딘을 포함하는 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)는 1 mM 내지 100 mM, 예를 들어, 2 mM 내지 50 mM, 5 mM 내지 40 mM, 10 mM 내지 30 mM, 15 mM 내지 25 mM, 5 mM 내지 40 mM, 5 mM 내지 30 mM, 5 mM 내지 20 mM, 5 mM 내지 10 mM, 40 mM 내지 50 mM, 30 mM 내지 50 mM, 20 mM 내지 50 mM, 10 mM 내지 50 mM, 또는 5 mM 내지 50 mM, 예를 들어, 2 mM, 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM, 40 mM, 45 mM, 또는 50 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)는 15 mM 내지 25 mM, 예를 들어, 20 mM의 농도로 존재한다. 다른 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)는 pH가 4 내지 7, 예를 들어, 5 내지 6, 예를 들어, 5, 5.5, 또는 6이다. 일부 실시양태에서, 완충제 (예를 들어, 히스티딘 완충제)는 pH가 5 내지 6, 예를 들어, 5.5이다. 특정 실시양태에서, 완충제는 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하고, pH가 5 내지 6 (예를 들어, 5.5)이다. 특정 실시양태에서, 완충제는 히스티딘 및 히스티딘-HCl을 포함한다.
- [0494] 일부 실시양태에서, 재구성된 제제는 80 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 및 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하고 pH가 5 내지 6 (예를 들어, 5.5)인 완충제를 포함한다.
- [0495] 일부 실시양태에서, 재구성된 제제는 추가로 탄수화물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탄수화물은 수크로스이다. 일부 실시양태에서, 탄수화물 (예를 들어, 수크로스)은 50 mM 내지 500 mM, 예를 들어, 100 mM 내지 400 mM, 150 mM 내지 300 mM, 180 mM 내지 250 mM, 200 mM 내지 240 mM, 210 mM 내지 230 mM, 100 mM 내지 300 mM, 100 mM 내지 250 mM, 100 mM 내지 200 mM, 100 mM 내지 150 mM, 300 mM 내지 400 mM, 200 mM 내지 400 mM, 또는 100 mM 내지 400 mM, 예를 들어, 100 mM, 150 mM, 180 mM, 200 mM, 220 mM, 250 mM, 300 mM, 350 mM, 또는 400 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제제는 200 mM 내지 250 mM, 예를 들어, 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스를 포함한다.
- [0496] 일부 실시양태에서, 재구성된 제제는 80 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하고 pH가 5 내지 6 (예를 들어, 5.5)인 완충제; 및 200 mM 내지 250 mM, 예를 들어, 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스를 포함한다.
- [0497] 일부 실시양태에서, 재구성된 제제는 추가로 계면활성제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 20이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20은 0.005 % 내지 0.1% (w/w), 예를 들어, 0.01% 내지 0.08%, 0.02% 내지 0.06%, 0.03% 내지 0.05%, 0.01% 내지 0.06%, 0.01% 내지 0.05%, 0.01% 내지 0.03%, 0.06% 내지 0.08%, 0.04% 내지 0.08%, 또는 0.02% 내지 0.08% (w/w), 예를 들어, 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 또는 0.1% (w/w)의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제제는 0.03% 내지 0.05%, 예를 들어 0.04% (w/w)의 농도로 존재하는 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20을 포함한다.
- [0498] 일부 실시양태에서, 재구성된 제제는 80 내지 120 mg/mL, 예를 들어, 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항

체 분자; 15 mM 내지 25 mM (예를 들어, 20 mM)의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하고 pH가 5 내지 6 (예를 들어, 5.5)인 완충제; 200 mM 내지 250 mM, 예를 들어, 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스; 및 0.03% 내지 0.05%, 예를 들어 0.04% (w/w)의 농도로 존재하는 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20을 포함한다.

[0499] 일부 실시양태에서, 재구성된 제제는 100 mg/mL의 농도로 존재하는 항-TIM-3 항체 분자; 20 mM의 농도의 히스티딘 완충제 (예를 들어, 히스티딘/히스티딘-HCL)를 포함하고 pH가 5.5인 완충제; 220 mM의 농도로 존재하는 탄수화물 또는 수크로스; 및 0.04% (w/w)의 농도로 존재하는 계면활성제 또는 폴리소르베이트 20을 포함한다.

[0500] 일부 실시양태에서, 제제는 재구성된 제제를 포함하는 용기 (예를 들어, 바이알)로부터 재구성된 제제의 적어도 1 mL (예를 들어, 적어도 1.2 mL, 1.5 mL, 2 mL, 2.5 mL, 또는 3 mL)의 추출가능한 부피가 추출될 수 있도록 재구성된다. 특정 실시양태에서, 제제는 임상 현장에서 재구성되고/거나 용기 (예를 들어, 바이알)로부터 추출된다. 특정 실시양태에서, 제제 (예를 들어, 재구성된 제제)는 환자에게 주입이 시작되기 전, 예를 들어, 1시간 내 (예를 들어, 45분, 30분, 또는 15분 내)에 주입 백에 주사된다.

[0501] 본원에 기재된 제제에 사용될 수 있는 다른 예시적인 완충제는 아르기닌 완충제, 시트레이트 완충제 또는 포스페이트 완충제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 제제에 사용될 수 있는 다른 예시적인 탄수화물은 트레할로스, 만니톨, 소르비톨 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 제제는 또한 등장화제, 예를 들어 염화나트륨, 및/또는 안정화제, 예를 들어 아미노산 (예를 들어, 글리신, 아르기닌, 메티오닌, 또는 그의 조합)을 함유할 수 있다.

[0502] 항체 분자는 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해 투여될 수 있지만, 많은 치료 용도에 대해, 바람직한 투여 경로/방식은 정맥내 주사 또는 주입이다. 예를 들어, 항체 분자는 정맥내 주입에 의해 20 mg/분 초과, 예를 들어 20-40 mg/분, 및 전형적으로 40 mg/분 이상의 속도로 투여되어, 약 35 내지 440 mg/m², 전형적으로 약 70 내지 310 mg/m², 및 보다 전형적으로 약 110 내지 130 mg/m²의 용량에 이를 수 있다. 실시양태에서, 항체 분자는 약 1 내지 100 mg/m², 바람직하게는 약 5 내지 50 mg/m², 약 7 내지 25 mg/m² 및 보다 바람직하게는, 약 10 mg/m²의 용량에 이르도록 정맥내 주입에 의해 10mg/분 미만; 바람직하게는 5 mg/분 이하의 속도로 투여될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 활성 화합물은 화합물을 급속 방출에 대해 보호할 담체를 사용하여, 예컨대 이식물, 경피 패치 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한 제어 방출 제제로 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조를 위한 많은 방법이 특허되었거나, 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다.

[0503] 특정 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 불활성 희석제 또는 동화성 식용 담체에 의해 경구로 투여될 수 있다. 화합물 (및 원하는 경우에 다른 성분)은 또한 경질 또는 연질 젤 젤라틴 캡슐 내에 봉입되거나, 정제로 압축되거나, 대상체의 식이 내로 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료적 투여를 위해, 화합물은 부형제가 혼입될 수 있고, 섭취가능한 정제, 협착 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 비경구 투여 이외의 것으로 투여하기 위해, 그의 불활성화를 방지하는 물질로 화합물을 코팅하거나 그러한 물질과 함께 화합물을 공-투여하는 것이 필요할 수 있다. 치료 조성물은 관련 기술분야에 공지된 의료 장치에 의해 투여될 수 있다.

[0504] 투여 요법은 최적의 목적하는 반응 (예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 여러 분할 용량이 시간의 경과에 따라 투여될 수 있거나 또는 용량이 치료 상황의 위급성에 의해 지시된 바에 따라 비례하여 감소되거나 또는 증가될 수 있다. 비경구 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단위 투여량으로서 적합화된 물리적 이산 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 관한 상세사항은 (a) 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과, 및 (b) 개체에서 감수성 치료를 위해 이러한 활성 화합물을 배합하는 기술분야에 존재하는 제한사항에 의해 지시되고 이에 직접적으로 좌우된다.

[0505] 항체 분자의 치료 또는 예방 유효량에 대한 예시적인, 비제한적 범위는 50 mg 내지 1500 mg, 전형적으로 80 mg

내지 1200 mg이다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 주사에 의해 (예를 들어, 피하로 또는 정맥내로) 약 60 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 80 mg), 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg), 또는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 용량 (예를 들어, 균일 용량)으로 투여된다. 투여 스케줄 (예를 들어, 균일 투여 스케줄)은 예를 들어 1주 1회 내지 2, 3, 4, 5 또는 6주마다 1회로 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 60 mg 내지 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 80 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 240 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1200 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 예를 들어 약물 공급을 절약하고 제약 오류를 감소시키기 위해, 균일 또는 고정 투여가 환자에게 유익할 수 있다.

[0506] 항체 분자는 약 35 내지 440 mg/m^2 , 일반적으로 약 70 내지 310 mg/m^2 , 보다 일반적으로는 약 110 내지 130 mg/m^2 의 용량에 도달하기 위해 정맥내 주입에 의해 20 mg/분 초과, 예를 들어 20-40 mg/분, 일반적으로는 40 mg/분 이상의 속도로 투여될 수 있다. 실시양태에서, 약 110 내지 130 mg/m^2 의 주입 속도는 약 3 mg/kg의 수준을 달성한다. 다른 실시양태에서, 항체 분자는 약 1 내지 100 mg/m^2 , 예를 들어 약 5 내지 50 mg/m^2 , 약 7 내지 25 mg/m^2 , 또는 약 10 mg/m^2 의 용량에 도달하기 위해 10 mg/분 미만, 예를 들어 5 mg/분 이하의 비율로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 약 30분의 기간에 걸쳐 주입된다. 투여량 값은 완화시키고자 하는 상태의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있다는 것에 주목하여야 한다. 추가로, 임의의 특정한 대상체의 경우에, 구체적 투여 요법은 개별 필요성, 및 조성물을 투여하거나 투여를 관리하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간의 경과에 따라 조정되어야 하고, 본원에 제시된 투여량 범위는 단지 예시적이며 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[0507] 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 항체 또는 항체 부분의 "치료 유효량" 또는 "예방 유효량"을 포함할 수 있다. "치료 유효량"은 목적하는 치료 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 기간에서 이를 달성하는데 유효한 양을 지칭한다. 변형된 항체 또는 항체 단편의 치료 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 목적하는 반응을 도출하는 항체 또는 항체 부분의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한 변형된 항체 또는 항체 단편의 임의의 독성 또는 유해한 효과보다 치료상 유익한 효과가 더 큰 것이다. "치료 유효 투여량"은 바람직하게는 측정가능한 파라미터, 예를 들어 종양 성장률을 치료되지 않은 대상체에 비해 적어도 약 20%만큼, 보다 바람직하게는 적어도 약 40%만큼, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 60%만큼, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 80%만큼 억제한다. 측정가능한 파라미터, 예를 들어 암을 억제하는 화합물의 능력은 인간 종양에서의 효능을 예상할 수 있는 동물 모델 시스템에서 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이러한 특성은 숙련된 진료의에게 공지된 검정에 의해 시험관내에서 이러한 억제를 억제하는 화합물의 능력을 감사함으로써 평가될 수 있다.

[0508] "예방 유효량"은 목적하는 예방 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 기간에서 이를 달성하는데 유효한 양을 지칭한다. 전형적으로, 예방 용량은 질환 전에 또는 질환의 보다 초기 단계에 대상체에서 사용되기 때문에, 예방 유효량은 치료 유효량 미만일 것이다.

[0509] 또한, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자, 조성물, 또는 제제를 포함하는 키트가 개시내용의 범주 내에 있다. 키트는 다음을 포함한 1종 이상의 다른 요소를 포함할 수 있다: 사용에 대한 지침서 (예를 들어, 본원에 기재된 투여 요법에 따름); 다른 시약, 예를 들어 표지, 치료제, 또는 킬레이팅 또는 다르게는 커플링에 유용한 작용제, 표지 또는 치료제에 대한 항체, 또는 방사선보호 조성물; 투여를 위한 항체를 제조하기 위한 장치 또는 다른 물질; 제약상 허용되는 담체; 및 대상체에게의 투여를 위한 장치 또는 다른 물질.

[0510] 항-TIM-3 항체 분자의 사용

[0511] 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 대상체에서 면역 반응을 변형시키는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 반응은 증진되거나, 자극되거나 또는 상향-조절된다. 특정 실시양태에서, 면역 반응은 억제되거나, 감소되거나, 또는 하향-조절된다. 예를 들어, 이들 항체 분자는 다양한 장애, 예컨대 암, 면역 장애, 및 감염성 질환을 치료, 예방, 및/또는, 진단하기 위해 배양물 중 세포에, 예를 들어 시험관내 또는 생체외

투여되거나, 또는 대상체에, 예를 들어 생체내 투여될 수 있다.

- [0512] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비정상적 TIM-3 기능을 특징으로 하는 장애 또는 상태를 갖는 인간 대상체, 예를 들어 인간 환자이다. 일반적으로, 대상체는 항체 분자에 의해 결합되는 TIM-3 에피토프를 포함한 적어도 일부의 TIM-3 단백질, 예를 들어 TIM-3에 대한 항체 결합을 지지하는 충분히 높은 수준의 단백질 및 에피토프를 갖는다. 용어 "비-인간 동물"은 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비-인간 영장류를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 면역 반응의 증진을 필요로 하는 인간 환자이다. 본원에 기재된 방법 및 조성물은 면역 반응을 조정함으로써 (예를 들어, 증대시키거나 억제함으로써) 치료될 수 있는 장애를 갖는 인간 환자를 치료하는데 적합하다. 특정 실시양태에서, 환자는 본원에 기재된 장애, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 골수이형성 증후군 (MDS)을 갖거나, 또는 가질 위험이 있다. 특정 실시양태에서, 환자는 AML 또는 MDS를 갖는 환자에서 확립된 이익을 갖는 표준 치료 요법에는 적합하지 않다.
- [0513] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 PD-1 억제제와 조합되어 사용된다. AML/MDS는 전형적으로 PD-1 및 TIM-3을 공동-과다발현하며, 이는 협동하여 세포독성 T 세포에 의한 면역 인식을 억제한다 (Kikushige et al. (2010) Cell Stem Cell; 7(6): 708-717, 이는 그 전문이 참조로 포함됨). 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 특정 실시양태에서, TIM-3 및 PD-1의 공동 차단은 실험 암 모델에서 어느 하나의 요법 단독보다 T-세포의 더 큰 활성화를 촉진할 수 있고, 종양 성장을 상응작용적으로 억제할 수 있는 것으로 여겨진다 (Sakuishi et al. (2010) J Exp Med; 207(10): 2187-94; Ngiow et al. (2011) Cancer Res; 71(10): 3540-51; Anderson (2014) Cancer Immunol Res.; 2(5):393-8; 각각은 그 전문이 참조로 포함됨).
- [0514] 대안적으로 또는 조합으로, 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈)와 조합되어 사용된다. 저메틸화제는 PD-1, PD-L1, PD-L2, 및/또는 CTLA-4의 증가된 발현을 유도할 수 있고, 이는 면역억제 종양 미세환경을 감소시키기 위해 체크포인트 억제제를 사용하는 것을 지지한다 (Yang et al. (2014) Leukemia; 28(6):1280-8; Orskov et al. (2015) Oncotarget; 6(11):9612-26; 각각은 그 전문이 참조로 포함됨). 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 일부 실시양태에서 데시타빈은 NK 세포의 활성을 증가시킴으로써 항종양 면역에서 역할을 하는 것으로 여겨진다 (Sohlberg et al. (2015) Oncotarget; 6(33):34178-90, 이는 그 전문이 참조로 포함됨).
- [0515] 특정 실시양태에서, 대상체는 항-TIM-3 항체 분자를 제공받기 전에 PD-1/PD-L1 요법으로 치료받지 않았다. 다른 실시양태에서, 대상체는 항-TIM-3 항체 분자를 제공받기 전에 PD-1/PD-L1 요법으로 치료받았다. 특정 실시양태에서, 대상체는 종양 침윤 림프구에서 TIM-3 발현을 갖는 것으로서 확인되었다. 다른 실시양태에서, 대상체는 종양 침윤 림프구에서 검출가능한 수준의 TIM-3 발현을 갖지 않는다.
- [0516] 암을 치료하는 방법
- [0517] 한 측면에서, 개시내용은 암성 종양의 성장이 억제되거나 감소되도록 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자) 또는 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 조성물 또는 제제 (예를 들어, 본원에 기재된 조성물 또는 제제)를 사용한 대상체의 생체내 치료에 관한 것이다.
- [0518] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 암 또는 그의 전이성 병변을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 2000 mg 또는 약 20 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 2주, 3주, 또는 4주마다 1회 투여된다. 예를 들어, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 30 mg (예를 들어, 약 20 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 60 mg 내지 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 500 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 800 mg)의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 4주마다 1회 투여된다.
- [0519] 항-TIM-3 항체, 또는 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 조성물 또는 제제는 암성 종양의 성장을 억제하기 위해 단독으로 사용될 수 있다. 대안적으로, 항-LAG-3 항체, 또는 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 조성물 또는 제제는

하기 중 1종 이상과 조합되어 사용될 수 있다: (예를 들어, 암 또는 감염성 장애를 위한) 표준 관리 치료, 또 다른 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 면역조절제 (예를 들어, 공동자극 분자의 활성화제 또는 억제 분자의 억제제); 백신, 예를 들어, 치료 암 백신; 또는 본원에 기재된 바와 같은 세포 면역요법의 다른 형태.

[0520] 따라서, 한 실시양태에서, 개시내용은 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를, 예를 들어, 본원에 기재된 투여 요법에 따라 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 기재된 조성물 또는 제제의 형태로 투여된다.

[0521] 한 실시양태에서, 방법은 생체내 암의 치료에 적합하다. 항원-특이적 면역 증진을 달성하기 위해, 항-TIM-3 항체 분자는 관심 항원과 함께 투여될 수 있다. 항-TIM-3 항체가 1종 이상의 작용제와 조합되어 투여되는 경우에, 조합은 어느 하나의 순서로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0522] 또 다른 측면에서, 대상체를 치료하는 방법, 예를 들어 대상체에서 과다증식성 상태 또는 장애 (예를 들어, 암), 예를 들어, 고형 종양, 혈액암, 연부 조직 종양, 또는 전이성 병변을 감소 또는 호전시키는 방법이 제공된다. 방법은 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 조성물 또는 제제를 본원에 개시된 투여 요법에 따라 투여하는 것을 포함한다.

[0523] 본원에 사용된 용어 "암"은 조직병리학적 유형 또는 침습 병기에 관계없이, 모든 유형의 암성 성장 또는 종양원성 프로세스, 전이성 조직 또는 악성으로 형질전환된 세포, 조직, 또는 기관을 포함하는 것으로 의도된다. 암성 장애의 예는 고형 종양, 혈액암, 연부 조직 종양 및 전이성 병변을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 고형 종양의 예는 다양한 기관계의 악성종양, 예를 들어 육종 및 암종 (선암종 및 편평 세포 암종 포함), 예컨대 간, 폐, 유방, 림프, 위장 (예를 들어, 결장), 비뇨생식관 (예를 들어, 신장, 요로상피, 방광 세포), 전립선, CNS (예를 들어, 뇌, 신경 또는 신경교 세포), 피부, 췌장, 및 인두에 영향을 미치는 것을 포함한다. 선암종은 악성종양, 예컨대 대부분의 결장암, 직장암, 신세포 암종, 간암, 폐의 비소세포 암종, 소장암 및 식도암을 포함한다. 편평 세포 암종은, 예를 들어 폐, 식도, 피부, 두경부 영역, 구강, 항문 및 자궁경부에서의 악성종양을 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종, 예를 들어 진행성 병기 흑색종이다. 상기 언급된 암의 전이성 병변은 또한 본 발명의 방법 및 조성물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다.

[0524] 성장이 본원에 개시된 바와 같은 항체 분자, 조성물, 또는 제제를 사용하여 억제될 수 있는 예시적인 암은 전형적으로 면역요법에 반응성인 암을 포함한다. 치료를 위한 전형적인 암의 비제한적 예는 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신암 (예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선암 (예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종), 유방암, 결장암 및 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암)을 포함한다. 추가적으로, 불응성 또는 재발성 악성종양이 본원에 기재된 항체 분자를 사용하여 치료될 수 있다.

[0525] 치료될 수 있는 다른 암의 예는 기저 세포 암종, 담도암; 방광암; 골암; 뇌 및 CNS암; 원발성 CNS 림프종; 중추 신경계 (CNS)의 신생물; 유방암; 자궁경부암; 융모막암종; 결장 및 직장암; 결합 조직암; 소화기계암; 자궁내막암; 식도암; 안암; 두경부암; 위암; 상피내 신생물; 신장암; 후두암; 백혈병 (급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 또는 급성 백혈병 포함); 간암; 폐암 (예를 들어, 소세포 및 비소세포); 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종을 포함한 림프종; 림프구성 림프종; 흑색종, 예를 들어, 피부 또는 안내 악성 흑색종; 골수종; 신경모세포종; 구강암 (예를 들어, 구순, 설, 입, 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡기계암; 육종; 피부암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁암; 비뇨기계암, 간암종, 항문부암, 난관 암종, 질 암종, 외음부 암종, 소장암, 내분비계암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기 고형 종양, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 것을 포함한 환경적으로 유발된 암, 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종, 및 상기 암의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0526] 일부 실시양태에서, 장애는 암, 예를 들어, 본원에 기재된 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다. 다른 실시양태에서, 암은 폐암, 예를 들어, 소세포 폐암 (SCLC) 또는 비소세포 폐암 (NSCLC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 중피종이다. 다른 실시양태에서, 암은 피부암, 예를 들어, 메르켈 세포 암종 또는 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 신장암, 예를 들어, 신세포 암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 방광암이다. 다른 실시양태에서, 암은 연부 조직 육종, 예를 들어, 혈관주위세포종 (HPC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 골암, 예를 들어, 골 육종이다. 다른 실시양태에서, 암은 결장직장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 췌장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 비인두암이다. 다른 실시양태에서, 암은 유방암이다. 다른 실시양태에서, 암은 십이지장암이다. 다른 실시양태에서, 암은 자궁내막암이다. 다른 실시양태에서, 암은 선암종, 예를 들어, 미지의 선암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 간암, 예를 들어, 간세포성

암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 담관암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 육종이다. 특정 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군 (MDS) (예를 들어, 고위험 MDS)이다. 다른 실시양태에서, 암은 백혈병 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병 (AML), 예를 들어, 재발성 또는 불응성 AML 또는 신생 AML)이다. 다른 실시양태에서, 암은 림프종이다. 다른 실시양태에서, 암은 골수종이다. 다른 실시양태에서, 암은 고-MSI 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 진행성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 암이다.

[0527] 한 실시양태에서, 암은 메르켈 세포 암종이다. 다른 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암 (TNBC) 또는 HER2-음성 유방암이다. 다른 실시양태에서, 암은 신세포 암종 (예를 들어, 투명 세포 신세포 암종 (CCRCC) 또는 비-투명 세포 신세포 암종 (nccRCC))이다. 다른 실시양태에서, 암은 갑상선암, 예를 들어, 역형성 갑상선 암종 (ATC)이다. 다른 실시양태에서, 암은 신경내분비 종양 (NET), 예를 들어, 비정형 폐 카르시노이드 종양 또는 췌장, 위장 (GI) 관, 또는 폐에서의 NET이다. 특정 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암 (NSCLC) (예를 들어, 편평 NSCLC 또는 비-편평 NSCLC)이다. 특정 실시양태에서, 암은 난관암이다. 특정 실시양태에서, 암은 고-마이크로위성 불안정성 결장직장암 (고-MSI CRC) 또는 미소위성체 안정한 결장직장암 (MSS CRC)이다.

[0528] 다른 실시양태에서, 암은 백혈병 또는 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 혈액 악성종양 또는 암이다. 예를 들어, 항-TIM-3 항체 분자는, 예를 들어, 급성 백혈병, 예를 들어, B-세포 급성 림프성 백혈병 ("BALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병 ("TALL"), 급성 림프성 백혈병 (ALL); 만성 백혈병, 예를 들어, 만성 골수 백혈병 (CML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 추가의 혈액암 또는 혈액 상태, 예를 들어, B 세포 전립선구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 상태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 형질모구성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 골수 혈액 세포 등 비유효 생산 (또는 이형성증)에 의해 연합된 혈액 상태의 다양한 집합인 "전백혈병"을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 암 및 악성종양을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0529] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비정상적 TIM-3 기능을 특징으로 하는 장애 또는 상태를 갖는 인간 대상체, 예를 들어 인간 환자이다. 일반적으로, 대상체는 항체 분자에 의해 결합되는 TIM-3 에피토프를 포함한 적어도 일부의 TIM-3 단백질, 예를 들어 TIM-3에 대한 항체 결합을 지지하는 충분히 높은 수준의 단백질 및 에피토프를 갖는다. 용어 "비-인간 동물"은 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비-인간 영장류를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 면역 반응의 증진을 필요로 하는 인간 환자이다. 본원에 기재된 방법 및 조성물은 면역 반응을 조정함으로써 (예를 들어, 증대시키거나 억제함으로써) 치료될 수 있는 장애를 갖는 인간 환자를 치료하는데 적합하다.

[0530] 특정 실시양태에서, 암은 난소암이다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 난소 종양 침윤 조절 T 세포 (Treg)는 말초 혈액으로부터 단리된 것보다 TIM-3 의존성 방식으로 더 면역억제성인 것으로 여겨진다 (Bu et al. Tumour Biol. 2016; 37(3):3949-56). TIM-3은 난소 암종을 갖는 환자로부터의 종양 침윤 림프구 (TIL)의 FoxP3+ Treg 상에서 상향조절된다 (Yan et al. PLoS One. 2013; 8(3):e58006).

[0531] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-TIM-3 항체를 포함하는 조성물 또는 제제는 난소암을 치료하기 위해 단일 작용제로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-TIM-3 항체를 포함하는 조성물 또는 제제는 난소암을 치료하기 위해 제2 치료제 또는 양식, 예를 들어, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-1 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자이다.

[0532] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 임의로 VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맵), 인터페론 감마, CD27 효능제 (예를 들어, 바를리루맵), IDO 억제제 (예를 들어, 에파카도스타트), CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이필리루맵), CSF1R 억제제 (예를 들어, 카비탈리주맵), OX40 효능제 (예를 들어, BMS 986178), 또는 KIR 억제제 (예를 들어, 리릴루맵), 또는 그의 임의의 조합과 조합된, 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 니볼루맵을 포함한다.

[0533] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 임의로 화학요법 (예를 들어, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 독소루비

신, 겐시타빈, 시스플라틴, 또는 아자시티딘), DNMT 억제제 (예를 들어, 구아데시타빈), 수용체 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 닌테다닙), CSF1R 억제제 (예를 들어, 펙시다르티닙 또는 ARRY-382), BTK 억제제 (예를 들어, 아칼라브루티닙), PARP 억제제 (예를 들어, 니라파립), IDO 억제제 (예를 들어, 에파카도스타트), FOLR1을 표적화하는 면역억제제 (예를 들어, 미르베톡시맙 소라브탄신), B7-H3 억제제 (예를 들어, 에노블리투주맙), 저메틸화제 (예를 들어, 데시타빈 또는 아자시티딘), 또는 그의 임의의 조합과 조합된, 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 펄브롤리주맙을 포함한다.

[0534] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 저메틸화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 데시타빈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 아자시티딘을 포함한다.

[0535] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 임의로 ANG2/VEGF 억제제 (예를 들어, 바누시주맙), CSF1R 억제제 (예를 들어, 에막투주맙), 화학요법 (예를 들어, 독소루비신 또는 백금-기반 화학요법, 임의로 추가로 VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)와 조합됨), 또는 그의 임의의 조합과 조합된, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 아테졸리주맙을 포함한다.

[0536] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 임의로 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 트레멜리무맙), 화학요법 (예를 들어, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 또는 아자시티딘), PARP 억제제 (예를 들어, 올라파립), VEGF 억제제 (예를 들어, 세디라닙), 암 백신 (예를 들어, 다중-에피토프 항-폴레이트 수용체 펩티드 백신 TPIV 200), TLR8 효능제 (예를 들어, 모톨리모드), 또는 그의 임의의 조합과 조합된, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 두르발루맙을 포함한다.

[0537] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 임의로 화학요법 (예를 들어, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 또는 독소루비신), HDAC 억제제 (예를 들어, 엔티노스타트), FAK 억제제 (예를 들어, 데파티닙), 또는 그의 임의의 조합과 조합된, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 아벨루맙을 포함한다.

[0538] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 TLR8 효능제 (예를 들어, 모톨리모드), 화학요법제 (예를 들어, 독소루비신, 파클리탁셀, 카르보플라틴, 블레오마이신, 에토포시드, 도세탁셀, 또는 다사티닙), OX40 효능제 (예를 들어, BMS 986178 또는 INCAGN-1949), CSF1R 억제제 (예를 들어, 에막투주맙 또는 펙시다르티닙), VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙), NKG2 억제제 (예를 들어, 모날리주맙), B7-H3 억제제 (예를 들어, 에노블리투주맙), CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이펠리무맙), 재조합 인터류킨-10 (예를 들어, PEG화 재조합 인간 인터류킨-10 AM0010), CD40 효능제 (예를 들어, RG-7876), ANG2/VEGF 억제제 (예를 들어, 바누시주맙), B7-H3 및 CD3 둘 다를 표적화하는 분자 (예를 들어, MGD-009), PD-L1/VISTA 억제제 (예를 들어, CA-170), IDO 억제제 (예를 들어, 에파카도스타트), 백신 (예를 들어, ANZ-207, DPX-Survivac, CDX1401, 또는 이중-shRNA-푸린/GMCSF-발현 자가종양 세포 백신 (비길®)), CEACAM 억제제 (예를 들어, MK-6018), PARP 억제제 (예를 들어, 올라파립 또는 BGB-290), 호르몬 (예를 들어, 류프로렐린), MIF 억제제 (예를 들어, 이말루맙), 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0539] 특정 실시양태에서, 암은 메르켈 세포 암종 (MCC)이다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 메르켈 폴리오마바이러스-특이적 T 세포는 메르켈 세포 암종 부담을 변동시키고, 치료상 표적화가능한 PD-1 및 TIM-3 소진 마커를 발현하는 것으로 여겨진다 (Afanasiev et al., Clin Cancer Res. 2013; 19(19):5351-60). TIM-3은 메르켈 세포 암종 종양 침윤 림프구에서 PD-1과 공동-발현된다 (Paul Nghiem, Clin Can Res. 2017). 단일 메르켈 세포 암종 환자로부터의 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터의 전임상 데이터는 생체외 항원-특이적 자극 검정에서 TIM-3의 차단이 PD-1 차단 또는 PD-1/TIM-3 공동-차단보다 IFN- γ 분비를 더 유의하게 증진시킨다는 것을 보여주었다 (Afanasiev et al., Clin Cancer Res. 2013; 19(19):5351-60).

[0540] 일부 실시양태에서, 메르켈 세포 암종은 전이성 메르켈 세포 암종 (mMCC)이다. 다른 실시양태에서, mMCC는 MHC 부류 1 상향조절된 mMCC이다. 다른 실시양태에서, 메르켈 세포 암종은 국부 진행성 메르켈 세포 암종이다.

[0541] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-TIM-3 항체를 포함하는 조성물 또는 제제는 메르켈 세포 암종을 치료하기 위해 단일 작용제로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-TIM-3 항체를 포함하는 조성물 또는 제제는 메르켈 세포 암종을 치료하기 위해 제2 치료제 또는 양식, 예를 들어, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-1 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자이다.

[0542] 일부 실시양태에서, 예를 들어, 절제 후 메르켈 세포 암종을 치료하기 위한 제2 치료제 또는 양식은 CTLA-4 억

제제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 분자 (예를 들어, 이필리무맙)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, 전이성 메르켈 세포 암종 (mMCC)을 치료하기 위한 제2 치료제 또는 양식은 항-PD-L1 항체 분자 (예를 들어, 아벨루맙)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, MHC 부류 1 상향조절된 mMCC를 치료하기 위한 제2 치료제 또는 양식은, 임의로 국부 방사선 요법, 재조합 인터페론 베타, MCPyV TAg-특이적 폴리클로날 자가 CD8-양성 T 세포 백신, 또는 그의 조합과 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 아벨루맙을 포함한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, mMCC를 치료하기 위한 제2 치료제 또는 양식은, 임의로 방사선 요법과 조합된 유전자 조작된 종양용해 바이러스 (예를 들어, 탈리모겐 라허파렙백)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, mMCC를 치료하기 위한 제2 치료제 또는 양식은, 임의로 방사선 요법 (예를 들어, 정위 신체 방사선 요법 (SBRT))과 조합된 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 니볼루맙) 및/또는 항-CTLA-4 항체 분자 (예를 들어, 이필리무맙)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, mMCC를 치료하기 위한 제2 치료제 또는 양식은 유전자 조작된 종양용해 바이러스 (예를 들어, 탈리모겐 라허파렙백)와 조합된 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 니볼루맙)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, 국부 진행성 MCC 또는 mMCC를 치료하기 위한 제2 치료제 또는 양식은 항-PD-L1 항체 분자 (예를 들어, 아테졸리주맙) 및 VEGF 억제제 (예를 들어, 항-VEGF 항체 분자, 예를 들어, 베바시주맙)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, mMCC를 치료하기 위한 제2 치료제 또는 양식은 면역자극제 (예를 들어, 폴리 ICLC)와 조합된, 임의로 추가로 CTLA-4 억제제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 분자 (예를 들어, 트레멜리무맙)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자 (예를 들어, 두르발루맙)를 포함한다.

[0543] 특정 실시양태에서, 암은 소세포 폐암 (SCLC)이다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 일부 실시양태에서, TIM-3은 소세포 폐암에서 발현되는 것으로 여겨진다. 105 SCLC FFPE 생검에 대한 면역조직화학 (IHC)은 57/96 (59%) 샘플에서 TIM-3 발현을 보여준다 (Rivalland et al., Small cell lung cancer: the immune microenvironment and prognostic impact of checkpoint expression, ASCO 2017).

[0544] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-TIM-3 항체를 포함하는 조성물 또는 제제는 소세포 폐암을 치료하기 위해 단일 작용제로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-TIM-3 항체를 포함하는 조성물 또는 제제는 소세포 폐암을 치료하기 위해 제2 치료제 또는 양식, 예를 들어, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-1 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자이다.

[0545] 일부 실시양태에서, 소세포 폐암은 확장 병기 소세포 폐암 (ES-SCLC)이다. 일부 실시양태에서, 소세포 폐암은 제한 병기 소세포 폐암 (LS-SCLC)이다.

[0546] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 임의로 화학요법제, 인터페론 감마, CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이필리무맙), 항체-약물 접합체 (예를 들어, 로발피투주맙 테시린), CXCR4 억제제 (예를 들어, 울로쿠플루맙), OX40 효능제 (예를 들어, BMS 986178) 또는 그의 임의의 조합과 조합된 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 니볼루맙을 포함한다.

[0547] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 임의로 화학요법제 (예를 들어, 백금-기반 화학요법제, 파클리탁셀, 에토포시드, 또는 이리노테칸), 융합 단백질 (예를 들어, DEC-205/NY-ESO-1 융합 단백질 CDX-1401), 방사선 요법, 또는 그의 임의의 조합과 조합된 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 켈브롤리주맙을 포함한다.

[0548] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 임의로 화학요법제 (예를 들어, 카르보플라틴 또는 에토포시드), 인터페론 감마, CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이필리무맙), 항체-약물 접합체 (예를 들어, 로발피투주맙 테시린), CXCR4 억제제 (예를 들어, 울로쿠플루맙), OX40 효능제 (예를 들어, BMS 986178), 또는 그의 임의의 조합과 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 아테졸리주맙을 포함한다.

[0549] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 임의로 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 트레멜리무맙), 화학요법제 (예를 들어, 카르보플라틴 또는 에토포시드), PARP 억제제 (예를 들어, 올라파립), 방사선 요법, 또는 그의 임의의 조합과 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 두르발루맙을 포함한다.

[0550] 일부 실시양태에서, 제2 치료제 또는 양식은 OX40 효능제 (예를 들어, BMS 986178), CTLA-4 억제제 (예를 들어, 이필리무맙), 또는 둘 다를 포함한다.

[0551] 특정 실시양태에서, 암은 중피종이다. 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-TIM-3 항체를 포함하는 조성물 또는 제제는 중피종을 치료하기 위해 단일 작용제로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체

분자, 또는 항-TIM-3 항체를 포함하는 조성물 또는 제제는 중피종을 치료하기 위해 제2 치료제 또는 양식, 예를 들어, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-1 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자이다.

[0552] 본원에 개시된 방법 및 조성물은 상기 언급된 암과 연관된 전이성 병변을 치료하는데 유용하다.

[0553] 일부 실시양태에서, 방법은 종양 샘플이 PD-L1, CD8, 및 IFN- γ 중 1종 이상에 대해 양성인지 여부를 결정하고, 종양 샘플이 마커 중 1종 이상, 예를 들어 2종, 또는 모든 3종에 대해 양성이라면, 환자에게 치료 유효량의 항-TIM-3 항체 분자를, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 다른 면역조절제 또는 항암제와 조합하여 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0554] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TIM-3을 발현하는 암을 치료하는데 사용된다. TIM-3-발현 암은, 예를 들어, 자궁경부암 (Cao et al., PLoS One, 2013;8(1):e53834), 폐암 (Zhuang et al., Am J Clin Pathol. 2012;137(6):978-985) (예를 들어, 비소세포 폐암), 급성 골수성 백혈병 (Kikushige et al., Cell Stem Cell. 2010 Dec 3;7(6):708-17), 미만성 대 B 세포 림프종, 흑색종 (Fourcade et al., JEM, 2010; 207 (10): 2175), 신암 (예를 들어, 신세포 암종 (RCC), 예를 들어, 신장 투명 세포 암종, 신장 유두상 세포 암종, 또는 전이성 신세포 암종), 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 비인두 암종, 결장직장암, 유방암 (예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 또는 Her2/neu 중 1, 2종 또는 모두를 발현하지 않는 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암), 중피종, 간세포성 암종, 및 난소암을 포함한다. TIM-3-발현 암은 전이성 암일 수 있다.

[0555] 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 대식세포 활성화 또는 대식세포 세포 마커의 높은 발현을 특징으로 하는 암을 치료하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 하기 대식세포 세포 마커 중 1종 이상의 높은 발현을 특징으로 하는 암을 치료하는데 사용된다: LILRB4 (대식세포 억제 수용체), CD14, CD16, CD68, MSR1, SIGLEC1, TREM2, CD163, ITGAX, ITGAM, CD11b, 또는 CD11c. 이러한 암의 예는 미만성 대 B-세포 림프종, 다형성 교모세포종, 신장 투명 신세포 암종, 췌장 선암종, 육종, 간세포성 암종, 폐 선암종, 신장 유두상 신세포 암종, 피부 흑색종, 뇌 저등급 신경교종, 폐 편평 세포 암종, 난소 중증 낭선암종, 두경부 편평 세포 암종, 유방 침습성 암종, 급성 골수성 백혈병, 자궁경부 편평 세포 암종, 자궁경내막 선암종, 자궁 암종, 결장 직장암, 자궁체부 자궁내막 암종, 갑상선 암종, 방광 요로상피 암종, 부신피질 암종, 신장 혈색소성 및 전립선 선암종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0556] 본원에 기재된 조합 요법은 1종 이상의 추가의 치료제, 예를 들어 1종 이상의 항암제, 세포독성제 또는 세포증식억제제, 호르몬 치료, 백신, 및/또는 다른 면역요법과 함께 공동-제제화되고/거나 공-투여되는 본 발명의 조성물을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체 분자는 수술, 방사선, 동결수술, 및/또는 열요법을 포함한 다른 치유적 치료 양식과 조합되어 투여된다. 이러한 조합 요법은 유리하게는 보다 낮은 투여량의 투여되는 치료제를 이용함으로써, 다양한 단독요법과 연관된 가능한 독성 또는 합병증을 피할 수 있다.

[0557] 본원에 기재된 방법, 조성물 및 조합 (예를 들어, 항-TIM-3 항체 및 이를 사용하는 방법)은 다른 작용제 또는 치료 양식, 예를 들어, 그의 내용의 전문이 참조로 포함되는 WO 2017/019897의 표 6에 열거된 작용제 중 1종 이상으로부터 선택된 제2 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상체에게 WO2017/019897에 기재된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자를 (임의로 PD-1, PD-L1, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1 및/또는 CEACAM-5), 또는 CTLA-4 중 1종 이상의 억제제와 조합하여) 장애, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어 암을 치료 또는 예방하는데 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하고, 추가로 WO 2017/019897의 표 6에 열거된 작용제 중 1종 이상으로부터 선택된 제2 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 조합되어 투여되는 경우에, 항-TIM-3 항체 분자, 추가의 작용제 (예를 들어, 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두는, 예를 들어 단독요법으로서 개별적으로 사용된 각각의 작용제의 양 또는 투여량보다 더 높은, 더 낮은 또는 그와 동일한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체, 추가의 작용제 (예를 들어, 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두의 투여되는 양 또는 투여량은, 예를 들어 단독요법으로서 개별적으로 사용된 각각의 작용제의 양 또는 투여량보다 더 낮다 (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%). 다른 실시양태에서, 목적하는 효과 (예를 들어, 암의 치료)를 발생시키는 항-TIM-3 항체, 추가의 작용제 (예를 들어, 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두의 양 또는 투여량은 더 낮다 (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 더 낮다).

[0558] 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 WO 2017/019897의 표 6에 열거된 작용제 중 1종 이상으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는, 예를 들어 WO 2017/019897의 표 6에 기재된 바와 같은, 하기 중 1종 이상

으로부터 선택된다: 1) 단백질 키나제 C (PKC) 억제제; 2) 열 쇼크 단백질 90 (HSP90) 억제제; 3) 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 및/또는 라파마이신의 표적 (mTOR)의 억제제; 4) 시토크롬 P450의 억제제 (예를 들어, CYP17 억제제 또는 17알파-히드록실라제/C17-20 리아제 억제제); 5) 철 킬레이트화제; 6) 아로마타제 억제제; 7) p53의 억제제, 예를 들어, p53/Mdm2 상호작용의 억제제; 8) 아포토시스 유도제; 9) 혈관신생 억제제; 10) 알도스테론 신타제 억제제; 11) 스무스드 (SMO) 수용체 억제제; 12) 프로락틴 수용체 (PRLR) 억제제; 13) Wnt 신호전달 억제제; 14) CDK4/6 억제제; 15) 섬유모세포 성장 인자 수용체 2 (FGFR2)/섬유모세포 성장 인자 수용체 4 (FGFR4) 억제제; 16) 대식세포 콜로니-자극 인자 (M-CSF)의 억제제; 17) c-KIT, 히스타민 방출, Flt3 (예를 들어, FLK2/STK1) 또는 PKC 중 1종 이상의 억제제; 18) VEGFR-2 (예를 들어, FLK-1/KDR), PDGFR베타, c-KIT 또는 Raf 키나제 C 중 1종 이상의 억제제; 19) 소마토스타틴 효능제 및/또는 성장 호르몬 방출 억제제; 20) 역형성 림프종 키나제 (ALK) 억제제; 21) 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체 (IGF-1R) 억제제; 22) P-당단백질 1 억제제; 23) 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 억제제; 24) BCR-ABL 키나제 억제제; 25) FGFR 억제제; 26) CYP11B2의 억제제; 27) HDM2 억제제, 예를 들어, HDM2-p53 상호작용의 억제제; 28) 티로신 키나제의 억제제; 29) c-MET의 억제제; 30) JAK의 억제제; 31) DAC의 억제제; 32) 11 β -히드록실라제의 억제제; 33) IAP의 억제제; 34) PIM 키나제의 억제제; 35) 포큐파인의 억제제; 36) BRAF, 예를 들어, BRAF V600E 또는 야생형 BRAF의 억제제; 37) HER3의 억제제; 38) MEK의 억제제; 또는 39) 지질 키나제의 억제제.

[0559] 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 조합 요법의 추가의 실시양태가 WO2017/019897에 기재되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0560] 감염성 질환의 치료 방법

[0561] 항-TIM-3 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자), 또는 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 조성물 또는 제제 (예를 들어, 본원에 기재된 조성물 또는 제제)를 사용하여 감염성 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 항체 분자, 조성물, 또는 제제는 본원에 기재된 투여 요법에 따라 대상체에게 투여된다.

[0562] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 감염성 질환 또는 그의 증상을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 2000 mg 또는 약 20 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 2주, 3주, 또는 4주마다 1회 투여된다. 예를 들어, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1500 mg의 용량으로 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 10 mg 내지 30 mg (예를 들어, 약 20 mg)의 용량으로 2주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 60 mg 내지 100 mg (예를 들어, 약 80 mg)의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 200 mg 내지 약 300 mg (예를 들어, 약 240 mg)의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 약 1000 mg 내지 약 1500 mg (예를 들어, 약 1200 mg)의 용량으로 2주 또는 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 2주마다 1회 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 4주마다 1회 투여된다.

[0563] 본원에 기재된 특정 방법은 특정한 독소 또는 병원체에 노출된 대상체를 치료하는데 사용된다. 이론에 얽매어는 것을 원하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체는 표적 세포의 NK 세포 매개된 사멸을 자극할 수 있고, CD4+ T 세포의 IFN-감마 분비 및 증식을 증진시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자, 조성물, 및 제제는 감염원에 대한 면역 반응을 자극하는데 사용하기에 적합하다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 대상체에게 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-TIM-3 항체 분자를 포함하는 조성물 또는 제제를, 예를 들어, 본원에 기재된 투여 요법에 따라 투여하여 대상체가 감염성 질환에 대해 치료되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 감염 (예를 들어, 급성 및/또는 만성)의 치료에서, 항-TIM-3 항체 분자의 투여는 감염에 대한 천연 숙주 면역 방어를 자극하는 것에 추가로 또는 그 대신에 통상적인 치료와 조합될 수 있다. 감염에 대한 천연 숙주 면역 방어는 열, 항체-매개 숙주 방어, T-림프구-매개 숙주 방어, 예컨대 림포카인 분비 및 세포독성 T-세포 (특히 바이러스 감염 동안), 보체 매개 용해 및 옹소닌화 (식세포작용을 용이하게 함), 및 식세포작용을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 항-TIM-3 항체 분자가 기능장애 T-세포를 재활성화하는 능력은 만성 감염, 특히 완전한 회복을 위해 세포-매개 면역이 중요한 감염을 치료하는데 유용할 것이다.

[0564] 이전 섹션에서 논의된 바와 같은 종양에 대한 그의 적용과 유사하게, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자, 조성물, 및 제제는 병원체 또는 독소에 대한 면역 반응을 자극하기 위해 단독으로, 또는 제2 치료제 또는 양식과 조

합되어, 또는 백신과 조합된 아주반트로서 사용될 수 있다. 이러한 치료 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원체의 예는 현재 효과적인 백신이 없는 병원체, 또는 통상적인 백신이 덜 완전하게 효과적인 병원체를 포함한다. 이들은 HIV, 간염 (A, B, & C), 인플루엔자, 포진, 지아르디아, 말라리아, 리슈마니아, 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 항-TIM-3 항체 분자 요법은 또한 감염의 과정에 걸쳐 변경된 항원을 제시하는 HIV와 같은 작용제에 의해 확립된 감염에 대해 특히 유용하다.

[0565] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자, 조성물, 또는 제제는 감염을 갖거나 감염을 가질 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용된다. 감염은, 예를 들어 숙주 내에서 재생산되는 외래 유기체 또는 작용제가 숙주에 존재하는 것으로 기인하는 질환 또는 상태를 지칭한다. 감염은 전형적으로 감염성 유기체 또는 감염원에 의한 정상적인 점막 또는 다른 조직 장벽의 파괴를 수반한다. 감염을 갖는 대상체는 대상체의 신체에 존재하는 객관적으로 측정가능한 감염성 유기체 또는 감염원을 갖는 대상체이다. 감염을 가질 위험이 있는 대상체는 감염을 발달시킬 소인이 있는 대상체이다. 이러한 대상체는, 예를 들어 감염성 유기체 또는 감염원에 대한 공지되거나 의심되는 노출을 갖는 대상체를 포함할 수 있다. 감염을 가질 위험이 있는 대상체는 또한 감염성 유기체 또는 감염원에 대한 면역 반응을 탑재하는 능력 손상과 연관된 상태를 갖는 대상체, 예를 들어 선천성 또는 후천성 면역결핍을 갖는 대상체, 방사선 요법 또는 화학요법을 겪는 대상체, 화상 손상을 갖는 대상체, 외상성 손상을 갖는 대상체, 수술 또는 다른 침습적 의료 또는 치과 절차를 겪는 대상체를 포함할 수 있다.

[0566] 감염은 수반되는 감염성 유기체 또는 감염원의 카테고리를 기초로 박테리아, 바이러스, 진균 또는 기생충 감염으로서 광범위하게 분류된다. 다른 덜 통상적인 감염 유형은, 예를 들어 리케치아 수반 감염, 미코플라스마 수반 감염, 및 스크래피, 소 해면상 뇌병증 (BSE) 및 프리온 질환 (예를 들어, 쿠루병 및 크로이츠펠트-야콥병)을 야기하는 감염원 수반 감염을 포함한다. 감염을 야기하는 박테리아, 바이러스, 진균 및 기생충의 예는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 감염은 급성, 아급성, 만성 또는 잠재성일 수 있고, 국부 또는 전신일 수 있다. 게다가, 감염은 우세하게는 숙주에서 감염성 유기체 또는 감염원의 생활 주기 중 적어도 하나의 기 동안 세포내 또는 세포외일 수 있다.

[0567] 바이러스

[0568] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자, 조성물, 또는 제제는 바이러스 감염 또는 바이러스와 연관된 질환을 치료하는데 사용된다.

[0569] 인간에서 감염을 유발하는 것으로 확인된 바이러스의 예는 레트로비리다에(Retroviridae) (예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스, 예컨대 HIV-1 (또한 HTLV-III으로도 지칭됨), HIV-2, LAV 또는 HTLV-III/LAV, 또는 HIV-III, 및 다른 분리주, 예컨대 HIV-LP; 피코르나비리다에(Picornaviridae) (예를 들어, 소아마비 바이러스, A형 간염 바이러스; 엔테로바이러스, 인간 콕사키 바이러스, 리노바이러스, 에코바이러스); 칼리시비리다에(Caliciviridae) (예를 들어, 위장염을 유발하는 군주); 토가비리다에(Togaviridae) (예를 들어, 말 뇌염 바이러스, 풍진 바이러스); 플라비비리다에(Flaviviridae) (예를 들어, 뎅기 바이러스, 뇌염 바이러스, 황열 바이러스); 코로나비리다에(Coronaviridae) (예를 들어, 코로나바이러스); 람도비리다에(Rhabdoviridae) (예를 들어, 수포성 구내염 바이러스, 광견병 바이러스); 필로비리다에(Filoviridae) (예를 들어, 에볼라 바이러스); 파라믹소비리다에(Paramyxoviridae) (예를 들어, 파라인플루엔자 바이러스, 볼거리 바이러스, 홍역 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스); 오르토믹소비리다에(Orthomyxoviridae) (예를 들어, 인플루엔자 바이러스); 분야비리다에(Bunyaviridae) (예를 들어, 한탄 바이러스, 분가 바이러스, 플레보바이러스 및 나이로 바이러스); 아레나 비리다에(Arena viridae) (출혈열 바이러스); 레오비리다에(Reoviridae) (예를 들어, 레오바이러스, 오르비바이러스 및 로타바이러스); 비르나비리다에(Birnaviridae); 헤파드나비리다에(Hepadnaviridae) (B형 간염 바이러스); 파르보비리다에(Parvoviridae) (파르보바이러스); 파포바비리다에(Papovaviridae) (유두종 바이러스, 폴리오마 바이러스); 아데노비리다에(Adenoviridae) (대부분의 아데노바이러스); 헤르페스비리다에(Herpesviridae) (단순 포진 바이러스 (HSV) 1 및 2, 수두 대상포진 바이러스, 시토크갈로바이러스 (CMV), 포진 바이러스; 폭스비리다에(Poxviridae) (두창 바이러스, 백시니아 바이러스, 폭스 바이러스); 및 이리도비리다에(Iridoviridae) (예를 들어, 아프리카 돼지열 바이러스); 및 미분류 바이러스 (예를 들어, 해면상 뇌병증의 병인체, 델타 간염의 병인체 (B형 간염 바이러스의 결함있는 위성인 것으로 생각됨), 비-A형, 비-B형 간염의 병인체 (부류 1=경장으로 전파됨; 부류 2=비경구로 전파됨 (즉, C형 간염); 노위크 및 관련 바이러스 및 아스트로바이러스). 본원의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 바이러스의 일부 예는 HIV, 간염 (A, B 또는 C형), 포진 바이러스 (예를 들어, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인 바르 바이러스), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이

러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파르보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎡기 바이러스, 유두종바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스를 포함한다.

[0570] 바이러스 원인으로 발생하는 감염에 대해, 항-TIM-3 항체 분자는 바이러스 감염을 치료하기 위한 표준 요법의 적용과 동시, 그 전의 또는 그 후의 적용에 의해 조합될 수 있다. 이러한 표준 요법은 바이러스의 유형에 따라 달라지지만, 거의 모든 경우에서 바이러스에 특이적인 항체 (예를 들어, IgA, IgG)를 함유하는 인간 혈청의 투여가 효과적일 수 있다.

[0571] 본 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 바이러스의 일부 예는 HIV, 간염 (A, B 또는 C형), 포진 바이러스 (예를 들어, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인 바르 바이러스), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파르보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎡기 바이러스, 유두종바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스, 아르보바이러스 뇌염 바이러스 및 에볼라바이러스 (예를 들어, BDBV, EBOV, RESTV, SUDV 및 TAFV)를 포함한다.

[0572] 한 실시양태에서, 감염은 인플루엔자 감염이다. 인플루엔자 감염은 열, 기침, 근육통, 두통 및 권태감을 유발할 수 있으며, 종종 계절 유행성으로 발생한다. 인플루엔자는 또한 수많은 감염후 장애, 예컨대 뇌염, 심근심막염, 궂패스처 증후군 및 라이에 증후군과 연관된다. 인플루엔자 감염은 또한 정상적인 폐 항박테리아 방어를 억제하여, 인플루엔자로부터 환자가 회복할 때 박테리아성 폐렴의 발생 위험을 증가시킨다. 인플루엔자 바이러스 표면 단백질은 뚜렷한 항원 변이를 나타내는데, 이는 돌연변이 및 재조합으로 인한 것이다. 따라서, 세포융해 T 림프구는 감염 후에 바이러스의 제거를 위한 숙주의 1차 비히클이다. 인플루엔자는 3가지 주요 유형으로 분류된다: A, B 및 C. 인플루엔자 A는 인간 및 많은 다른 동물 (예를 들어, 돼지, 말, 새 및 물개)을 모두 감염시키고, 범유행성 인플루엔자의 주요 원인이라는 점에서 특유하다. 또한, 세포가 2종의 상이한 인플루엔자 A 균주에 의해 감염될 때, 2종의 모 바이러스 유형의 절편화 RNA 게놈이 복제 동안 혼합되어 하이브리드 복제물을 생성하고, 이는 새로운 유행성 균주를 유발한다. 인플루엔자 B는 동물에서 복제되지 않으므로 유전자 변이를 덜 갖고, 인플루엔자 C는 단지 단일 혈청형만을 갖는다.

[0573] 가장 통상적인 요법은 감염에 의한 증상의 완화제이고, 반면에 숙주의 면역 반응은 질환을 실질적으로 클리어한다. 그러나, 특정 균주 (예를 들어, 인플루엔자 A)는 보다 심각한 질병 및 사망을 야기할 수 있다. 인플루엔자 A는 바이러스 복제를 억제하는 시클릭 아민 억제제 아다만틴 및 리만타딘을 투여하는 것에 의해 임상적으로 및 예방적으로 둘 다 치료될 수 있다. 그러나, 이들 약물의 임상 유용성은 비교적 높은 유해 반응의 발생률, 이들의 좁은 항바이러스 스펙트럼 (인플루엔자 A 단독), 및 내성을 만드는 바이러스의 경향으로 인해 제한된다. 주요 인플루엔자 표면 단백질, 헤마글루티닌 및 뉴라미니다아제에 혈청 IgG 항체를 투여하는 것은 폐 감염을 방지할 수 있고, 반면에 점막 IgA는 상기도 및 기관의 감염을 방지하는데 요구된다. 인플루엔자에 대한 가장 유효한 현행 치료는 포르말린 또는 β -프로피오락톤으로 불활성화된 바이러스의 투여에 의한 백신접종이다.

[0574] 또 다른 실시양태에서, 감염은 간염 감염, 예를 들어 B형 또는 C형 간염 감염이다.

[0575] B형 간염 바이러스 (HBV)는 가장 감염성인 공지된 혈행성 병원체이다. 이는 급성 및 만성 간염 및 간 암종, 뿐만 아니라 일생 동안의 만성 감염의 주요 원인이다. 감염된 이후에 바이러스는 간세포에서 복제되고, 이것은 또한 이어서 표면 항원 HBsAg을 발산한다. 혈청에서 과도한 수준의 HBsAg을 검출하는 것은 B형 간염 감염을 진단하는 표준 방법으로 사용된다. 급성 감염은 해소될 수 있거나, 또는 만성 지속성 감염으로 발전될 수 있다. 현행 만성 HBV 치료는 간세포의 표면 상에서 부류 I 인간 백혈구 항원 (HLA)의 발현을 증가시켜, 세포독성 T 림프구에 의한 그의 인식을 용이하게 하는 α -인터페론을 포함한다. 추가적으로, 뉴클레오시드 유사체 간시클로비르, 팜시클로비르 및 라미부딘도 또한 임상 시험에서 HBV 감염을 치료하는데 있어서 일부 효능을 나타내었다. HBV의 추가의 치료는 PEG화 α -인터페론, 아데포비르, 엔테카비르 및 텔비부딘을 포함한다. 항-HBsAg 혈청 항체의 모 투여를 통해 수동 면역이 부여될 수 있는 반면에, 불활성화 또는 재조합 HBsAg에 의한 백신접종도 또한 감염에 대한 내성을 부여한다. 항-TIM-3 항체 분자는 치료 이점을 위해 B형 간염 감염에 대한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.

[0576] C형 간염 바이러스 (HCV) 감염은 만성 형태의 간염으로 이어져 간경변증을 유발할 수 있다. 증상은 B형 간염으로 인한 감염과 유사하지만, HBV와 뚜렷하게 대조적으로, 감염된 숙주는 10-20년간 무증상일 수 있다. 항-

TIM-3 항체 분자는 단독요법으로 투여되거나 C형 간염 감염에 대한 표준 관리와 조합될 수 있다. 예를 들어, 항-TIM-3 항체 분자는 리바비린 또는 PEG화 인터페론에 더하여, 소발디(SOVALDI)® (소포스부비르), 올리시오(OLYSIO)™ (시메프레비르) 중 하나 이상과 함께 투여될 수 있다. 리바비린 또는 PEG화 인터페론에 더하여 인시백(INCIVEK)™ (텔라프레비르) 또는 빅트렐리스(VICTRELIS)™ (보세프레비르)를 포함하는 요법이 또한 승인되어 있지만, 이들은 증가된 부작용 및 보다 긴 치료 지속기간과 연관되고 따라서 바람직한 요법으로 간주되지 않는다.

[0577] HC-V 감염에 대한 통상적인 치료는 α-인터페론 및 리바비린의 조합의 투여를 포함한다. HC-V 감염에 대한 유망한 잠재적인 요법은 프로테아제 억제제 텔라프레비르 (VX-960)이다. 추가의 치료는 하기를 포함한다: 항-PD-1 항체 (MDX-1106, 메다렉스), 바비투시맙 (B2-당단백질 I 의존성 방식으로 음이온성 인지질 포스파티딜세린에 결합하는 항체, 페레그린 파마슈티칼스(Peregrine Pharmaceuticals)), 항-HPV 바이러스 코트 단백질 E2 항체 (들) (예를 들어, ATL 6865-Ab68+Ab65, XTL 파마슈티칼스(XTL Pharmaceuticals)) 및 시바시르(CIVACIR)® (폴리클로날 항-HCV 인간 면역 글로불린). 본 발명의 항-PD-L1 항체는 치료 이점을 위해 C형 간염 감염에 대한 이들 치료 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 특히 C형 간염 감염을 치료하기 위해 항-TIM-3 항체 분자와 조합되어 사용될 수 있는 프로테아제, 폴리머라제 및 NS5A 억제제는 본원에 참조로 포함된 US 2013/0045202에 기재된 것을 포함한다.

[0578] 또 다른 실시양태에서, 감염은 홍역 바이러스이다. 9-11일의 인큐베이션 후에, 홍역 바이러스에 의해 감염된 숙주는 열, 기침, 코감기 및 결막염이 발생한다. 1-2일 내에, 홍반성, 반점구진성 발진이 발생하며, 이는 전신으로 신속하게 퍼져나간다. 감염은 또한 세포성 면역을 억제하기 때문에, 숙주는 중이염, 폐렴 및 감염후 뇌척수염을 포함한 박테리아성 중복감염이 발생할 위험이 더 커진다. 급성 감염은 특히 영양부족 청소년에서 현저한 이환률 및 사망률과 연관이 있다.

[0579] 홍역에 대한 치료는 폴링된 인간 IgG의 수동적 투여를 포함하며, 이는 노출 후 최대 1주가 되었어도 비-면역 대상체에서 감염을 예방할 수 있다. 그러나, 살아있는 약독화 바이러스로 사전 면역화하는 것이 가장 중요한 치료이고, 95% 초과 면역화 사례에서 질환이 예방된다. 이러한 바이러스의 한가지 혈청형이 존재하므로, 단일 면역화 또는 감염은 전형적으로 평생동안 후속 감염으로부터 보호한다.

[0580] 감염된 숙주의 작은 집단에서, 홍역이 중추 신경계의 지속성 감염으로 인한 만성 진행성 신경계 장애인 SSPE로 발전될 수 있다. SSPE는 비리온 어셈블리 및 버딩을 방해하는 결합을 갖는 홍역 바이러스의 클론 변이체에 의해 야기된다. 이들 환자의 경우, 바이러스 클리어런스를 용이하게 하는 항-TIM-3 항체 분자로의 T-세포의 재활성화가 바람직할 것이다.

[0581] 또 다른 실시양태에서, 감염은 HIV이다. HIV는 T-림프구, 단핵구-대식세포, 여포성 수지상 세포 및 랑게르한스 세포를 포함한 CD4⁺ 세포를 공격하고, CD4⁺ 헬퍼/유도인자 세포가 고갈된다. 그 결과, 숙주는 세포-매개 면역에 있어서 중증 결함을 획득한다. HIV에 의한 감염은 개체의 적어도 50%에서 AIDS를 유발하고, 성적 접촉, 감염된 혈액 또는 혈액 제품의 투여, 감염된 정액을 사용한 인공 수정, 혈액-함유 바늘 또는 시린지에 대한 노출 및 출산 동안 감염된 모체로부터 유아로의 전파를 통해 전파된다.

[0582] HIV에 의해 감염된 숙주는 무증상일 수 있거나, 또는 단핵구증과 유사한 급성 질병 - 열, 두통, 인후통, 권태감 및 발진으로 발전될 수 있다. 증상은 지속성 열, 야간 발한, 체중 감소, 설명이 어려운 설사, 습진, 건선, 지루성 피부염, 대상 포진, 경구 칸디다증 및 구강모 백반증을 포함한 진행성 면역 기능장애로 진행될 수 있다. 감염이 AIDS로 발전된 환자에서 다수의 기생충에 의한 기회 감염이 통상적이다.

[0583] HIV에 대한 치료는 뉴클레오시드 유사체, 단독의 또는 디다노신 또는 잘시타빈과 조합된 지도부딘 (AST), 디데옥시이노신, 디데옥시시티딘, 라미드부딘, 스타부딘을 포함한 항바이러스 요법; 역전사 억제제, 에컨대 텔라비르딘, 네비라핀, 로비리드, 및 프로테아제 억제제, 에컨대 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르 및 넬피나비르를 포함한다. 항-TIM-3 항체 분자는 치료 이점을 위해 HIV 감염에 대한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.

[0584] 또 다른 실시양태에서, 감염은 시토메갈로바이러스 (CMV)이다. CMV 감염은 종종 지속성, 잠재성 및 재발성 감염과 연관이 있다. CMV는 단핵구 및 과립구-단핵구 전구 세포를 감염시켜 그 안에 잠재해 있다. CMV의 임상 증상은 단핵구증-유사 증상 (즉 열, 선의 비대, 권태감) 및 항생제에 대해 알레르기성 피부 발진으로 발전되는 경향을 포함한다. 바이러스는 직접 접촉에 의해 전파된다. 바이러스는 소변, 타액, 정액 및 보다 낮은 정도로 다른 체액에 존재한다. 전파는 또한 감염된 모체로부터 그녀의 태아 또는 신생아에게 일어날 수 있고, 수혈 및 기관 이식에 의해 일어날 수 있다. CMV 감염은 비특이적 미토겐 및 특이적 CMV 항원에 대해 손상된 모세포발생

반응, 감소된 세포독성 능력 및 CD4+ 림프구 CD8 림프구 수의 상승을 특징으로 하는, 일반적인 세포성 면역 손상을 유발한다.

- [0585] CMV 감염의 치료는 항바이러스 간시클로비르, 포스카르넛 및 시도비르를 포함하나, 이들 약물은 전형적으로 면역손상 환자에서만 처방된다. 항-TIM-3 항체 분자는 치료 이점을 위해 시토메갈로바이러스 감염에 대한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.
- [0586] 또 다른 실시양태에서, 감염은 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)이다. EBV는 지속성 및 잠복 감염을 확립할 수 있고, 주로 B 세포를 공격한다. EBV에 의한 감염은 감염성 단핵구증의 임상 상태를 유발하며, 이는 열, 인후통 (종종 분비물을 포함함), 전신 림프절병증 및 비장비대를 포함한다. 또한 감염이 존재할 수 있으며, 이는 황달로 발전될 수 있다.
- [0587] EBV 감염에 대한 전형적 치료는 증상의 경감이며, EBV는 특정 암, 예컨대 버킷 림프종 및 비인두암의 발생과 연관된다. 따라서, 이들 합병증 유발 이전 바이러스 감염의 클리어런스가 매우 유익할 것이다. 항-TIM-3 항체 분자는 치료 이점을 위해 엡스타인-바르 바이러스 감염에 대한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.
- [0588] 또 다른 실시양태에서, 감염은 단순 포진 바이러스 (HSV)이다. HSV는 감염된 숙주와의 직접 접촉에 의해 전파된다. 직접 감염은 무증상일 수 있지만, 전형적으로 감염성 입자를 함유하는 수포를 유발한다. 질환은 질환의 활성기의 주기로서 나타나며, 여기서 바이러스가 잠재적으로 신경절을 감염시키고 후속 발병함에 따라 병변이 생겼다가 사라진다. 병변은 얼굴, 생식기, 눈 및/또는 손에 생길 수 있다. 일부 경우에서, 감염은 또한 뇌염을 유발할 수 있다.
- [0589] 포진 감염에 대한 치료는 주로 징후 발생을 해소하는 것이 지시되고, 전신 항바이러스 의약, 예컨대 아시클로비르 (예를 들어, 조비락스(Zovirax)®), 발라시클로비르, 팜시클로비르, 펜시클로비르 및 국소 의약, 예컨대 도코산을 (아브레바(ABREVA)®), 트로만타딘 및 질락틴을 포함한다. 포진의 잠복 감염의 클리어런스는 임상 이익이 클 것이다. 항-TIM-3 항체 분자는 치료 이점을 위해 포진 바이러스 감염에 대한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.
- [0590] 또 다른 실시양태에서, 감염은 인간 T-림프항성 바이러스 (HTLV-1, HTLV-2)이다. HTLV는 성적 접촉, 모유 수유 또는 오염된 혈액에의 노출을 통해 전파된다. 바이러스는 Th1 세포라 불리는 TH 세포의 하위세트를 활성화시켜, 과다증식 및 Th1 관련 시토카인 (예를 들어, IFN- γ 및 TNF- α)의 과다생산을 유발한다. 이는 결과적으로 Th2 림프구의 억제 및 Th2 시토카인 생산 (예를 들어, IL-4, IL-5, IL-10 및 IL-13)의 감소를 유발하여, 감염된 숙주가 클리어런스를 위해 Th2-의존성 반응이 요구되는 침입 유기체에 대해 적절한 면역 반응 (예를 들어, 기생충 감염, 점막성 및 체액성 항체의 생산)을 탑재하는 능력을 감소시킨다.
- [0591] HTLV 감염은 기회 감염을 야기하여 스타필로코쿠스 종 및 스트롱길로이데스(Strongyloides) 종에 의한 기관지확장증, 피부염 및 중복감염을 유발하고, 다균성 패혈증으로 인해 사망에 이르게 한다. HTLV 감염은 또한 성인 T-세포 백혈병/림프종 및 HAM/TSP로 공지된 점진적 탈수초성 상부 운동 신경 질환으로 직접 이어질 수 있다. HTLV 잠복 감염의 클리어런스는 임상 이익이 클 것이다. 항-TIM-3 항체 분자는 치료 이점을 위해 HTLV 감염에 대한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.
- [0592] 또 다른 실시양태에서, 감염은 인간 유두종 바이러스 (HPV)이다. HPV는 주로 각질세포에 영향을 미치고, 두가지 형태로: 피부 및 생식기에서 발생한다. 전파는 직접 접촉 및/또는 성적 활동을 통해 발생하는 것으로 여겨진다. 피부 및 생식기 HPV 감염은 둘 다, 사마귀 및 잠복 감염 및 때때로 재발성 감염을 유발할 수 있으며, 이는 증상을 제어하고 사마귀의 외관을 차단하는 숙주 면역에 의해 제어되지만, 숙주가 타인에게 감염을 전파할 수 있는 능력은 남는다.
- [0593] HPV에 의한 감염은 또한 특정 암, 예컨대 자궁경부암, 항문암, 외음부암, 음경암 및 구인두암으로 이어질 수 있다. HPV 감염에 대한 치유법은 공지되어 있지 않지만, 현행 치료는 이미퀴모드를 국소적으로 적용하는 것으로, 이는 이환 부위를 공격하도록 면역계를 자극한다. HPV 잠복 감염의 클리어런스는 임상 이익이 클 것이다. 본 발명의 항-TIM-3 항체는 치료상 이점을 위해 통상적인 HPV 감염 치료와 조합될 수 있다.
- [0594] 또 다른 실시양태에서, 감염은 에볼라 바이러스 (EBOV)이다. EBOV는 에볼라바이러스 속 내의 5종의 공지된 바이러스 중 1종이다. EBOV는 에볼라 바이러스 질환 (EVD)으로 공지되어 있는, 인간 및 포유동물에서의 중증이고 종종 치명적인 출혈열을 유발한다. 전파는 감염된 환자의 혈액, 분비물, 기관 또는 다른 체액과의 접촉을 통해 발생한다. 현재, 어떠한 입증된 치료 또는 백신도 존재하지 않는다.

- [0595] 박테리아
- [0596] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자, 조성물, 또는 제제는 박테리아 감염 또는 박테리아와 연관된 질환을 치료하는데 사용된다.
- [0597] 박테리아는 그람 음성 및 그람 양성 박테리아 둘 다를 포함한다. 그람 양성 박테리아의 예는 파스테우렐라(*Pasteurella*) 종, 스태필로코쿠스(*Staphylococci*) 종 및 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*) 종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 그람 음성 박테리아의 예는 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 슈도모나스(*Pseudomonas*) 종 및 살모넬라(*Salmonella*) 종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 감염성 박테리아의 구체적인 예는 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 레지오넬라 뉴모필리아(*Legionella pneumophila*), 미코박테리아(*Mycobacteria*) 종 (예를 들어, 엠. 투베르쿨로시스(*M. tuberculosis*), 엠. 아비움(*M. avium*), 엠. 인트라셀룰라레(*M. intracellulare*), 엠. 칸사시이(*M. kansasii*), 엠. 고르도나에(*M. gordonae*)), 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 네이세리아 고노레아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogenes*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) (A군 스트렙토코쿠스), 스트렙토코쿠스 아갈락티아에(*Streptococcus agalactiae*) (B군 스트렙토코쿠스), 스트렙토코쿠스 (비리단스(*viridans*) 군), 스트렙토코쿠스 파에칼리스(*Streptococcus faecalis*), 스트렙토코쿠스 보비스(*Streptococcus bovis*), 스트렙토코쿠스 (혐기성 종), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 병원성 캄필로박터(*Campylobacter*) 종, 엔테로코쿠스(*Enterococcus*) 종, 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*), 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 코리네박테리움 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 종, 에리시펠로트릭스 루시오파티아에(*Erysipelothrix rhusiopathiae*), 클로스트리디움 페르프린젠스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리디움 테타니(*Clostridium tetani*), 엔테로박터 아에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 파스테우렐라 물토시다(*Pasteurella multocida*), 박테로이데스(*Bacteroides*) 종, 푸소박테리움 누클레아툼(*Fusobacterium nucleatum*), 스트렙토바실루스 모닐리포르미스(*Streptobacillus moniliformis*), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 트레포네마 페르테누에(*Treponema pertenuae*), 랩토스피라(*Leptospira*), 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 리케치아(*Rickettsia*), 및 악티노미세스 이스라엘리이(*Actinomyces israelii*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 박테리아의 일부 예는 클라미디아, 리케치아 박테리아, 미코박테리아, 스태필로코쿠스, 스트렙토코쿠스, 뉴모코쿠스, 메닝고코쿠스 및 고노코쿠스, 클레브시엘라, 프로테우스, 세라티아, 슈도모나스, 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실루스, 콜레라, 과상풍, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 랩토스피라증 및 라임병 박테리아를 포함한다.
- [0598] 본 발명의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 병원성 박테리아의 일부 예는 매독, 클라미디아, 리케치아 박테리아, 미코박테리아, 스태필로코쿠스, 스트렙토코쿠스, 뉴모코쿠스, 메닝고코쿠스 및 코노코쿠스, 클레브시엘라, 프로테우스, 세라티아, 슈도모나스, 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실루스, 콜레라, 과상풍, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 랩토스피라증 및 라임병 박테리아를 포함한다. 항-TIM-3 항체 분자는 상기 감염에 대한 기존 치료 양식과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 매독에 대한 치료는 페니실린 (예를 들어, 페니실린 지.), 테트라시클린, 독시시클린, 세프트리악손 및 아지트로마이신을 포함한다.
- [0599] 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*)에 의해 유발되는 라임병은 진드기에 물리는 것을 통해 인간에게 전파된다. 질환은 처음에 국부 발진으로 나타났다가, 관절감, 열, 두통, 경부 강직 및 관절통을 포함한 플루-유사 증상을 나타낸다. 그 이후의 소견은 유주 및 다관절 관절염, 뇌 신경 마비 및 신경근병증을 동반한 신경계 및 심장 연루, 심근염 및 부정맥을 포함할 수 있다. 라임병의 일부 사례는 지속화되어, 3차 매독과 유사한 회복불가능한 손상을 유발한다. 라임병에 대한 현행 요법은 항생제의 투여를 주로 포함한다. 항생제-내성 균주는 히드록시클로로퀸 또는 메토타렉세이트로 치료될 수 있다. 신경병증성 통증을 갖는 항생제 불응성 환자는 가바펜틴으로 치료될 수 있다. 미노시클린은 신경계 또는 다른 염증성 징후를 갖는 후기/만성 라임병에 도움이 될 수 있다.
- [0600] 다른 형태의 보렐리아증, 예컨대 비. 레쿠렌티스(*B. recurrentis*), 비. 헤르미이(*B. hermsii*), 비. 투리카타에(*B. turicatae*), 비. 파리케리(*B. parikeri*), 비. 히스파니카(*B. hispanica*), 비. 두토니이(*B. duttonii*) 및 비. 페르시카(*B. persica*)로부터 발생한 것 뿐만 아니라 랩토스피라증 (예를 들어, 엘. 인터로간스(*L. interrogans*))은 전형적으로 혈액 역가가 간내 장애를 유발하는 농도에 도달하지 않는 한 자발적으로 해소된다.
- [0601] 진균 및 기생충

- [0602] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자, 조성물, 또는 제제는 진균 또는 기생충 감염 또는 진균 또는 기생충과 연관된 질환을 치료하는데 사용된다.
- [0603] 진균의 예는 아스페르길루스(*Aspergillus*) 종, 블라스토미세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 다른 칸디다 종, 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*), 크립토코쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 노카르디아(*Nocardia*) 종, 뉴모시스티스 카리니이(*Pneumocystis carinii*)를 포함한다. 본원의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 진균의 일부 예는 칸디다 (알비칸스, 크루세이, 글라브라타, 트로피칼리스 등), 크립토코쿠스 네오포르만스, 아스페르길루스 (푸미가투스, 니거 등), 뮤코랄레스(*Mucorales*) 속 (뮤코르, 압시디아, 리조푸스), 스포로트릭스 쉐크키이(*Sporothrix schenckii*), 블라스토미세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라콕시디오이데스 브라질리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*) 및 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*)을 포함한다.
- [0604] 기생충은 혈액계 및/또는 조직 기생충 예컨대 바베시아 미크로티(*Babesia microti*), 바베시아 디베르겐스(*Babesia divergens*), 엔트아메바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 지아르디아 람블리아(*Giardia lamblia*), 리슈마니아 트로피카(*Leishmania tropica*), 리슈마니아 종, 리슈마니아 브라질리엔시스(*Leishmania braziliensis*), 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 플라스모디움 말라리아에(*Plasmodium malariae*), 플라스모디움 오발레(*Plasmodium ovale*), 플라스모디움 비박스(*Plasmodium vivax*), 및 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 트리파노소마 감비엔세(*Trypanosoma gambiense*) 및 트리파노소마 로데시엔세(*Trypanosoma rhodesiense*) (아프리카 수면병), 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*) (샤가스병) 및 톡소플라스마 곤디이, 편형 동물, 회충을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충의 일부 예는 엔트아메바 히스톨리티카, 발란티디움 콜라이(*Balantidium coli*), 네글레리아포울렐리(*Naegleria fowleri*), 아칸트아메바(*Acanthamoeba*) 종, 지아르디아 람블리아, 크립토스포리디움(*Cryptosporidium*) 종, 뉴모시스티스 카리니이, 플라스모디움 비박스, 바베시아 미크로티, 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트리파노소마 크루지, 리슈마니아 도노바니, 톡소플라스마 곤디이 및 니포스트롱길루스 브라질리엔시스(*Nippostrongylus brasiliensis*)를 포함한다.
- [0605] 본 발명의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 진균의 일부 예는 칸디다 (알비칸스, 크루세이, 글라브라타, 트로피칼리스 등), 크립토코쿠스 네오포르만스, 아스페르길루스 (푸미가투스, 니거 등), 뮤코랄레스 속 (뮤코르, 압시디아, 리조푸스), 스포로트릭스 쉐크키이, 블라스토미세스 더마티티디스, 파라콕시디오이데스 브라질리엔시스, 콕시디오이데스 임미티스 및 히스토플라스마 캡슐라툼을 포함한다.
- [0606] 본원에 기재된 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충의 일부 예는 엔트아메바 히스톨리티카, 발란티디움 콜라이, 네글레리아포울렐리, 아칸트아메바 종, 지아르디아 람블리아, 크립토스포리디움 종, 뉴모시스티스 카리니이, 플라스모디움 비박스, 바베시아 미크로티, 트리파노소마 브루세이, 트리파노소마 크루지, 리슈마니아 도노바니, 톡소플라스마 곤디이 및 니포스트롱길루스 브라질리엔시스를 포함한다.
- [0607] 핵산
- [0608] 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 기재된 핵산에 의해 코딩될 수 있다. 핵산은 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 생산하는데 사용될 수 있다.
- [0609] 특정 실시양태에서, 핵산은 본원에 기재된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 CDR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은 본원에 개시된 항체 분자, 예를 들어 US 2015/0218274의 표 1-4의 항체 중 1종 이상으로부터 선택된 항-TIM-3 항체 분자의, 각각 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 제1 및 제2 핵산을 특색으로 한다. 핵산은 본원의 표 내의 아미노산 서열 중 어느 하나를 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 그와 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일한 서열, 또는 표 1-4에 제공된 서열과 3, 6, 15, 30, 또는 45개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 서열)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 표 1-4에 요약된 바와 같은 ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23 중 1종 이상, 예를 들어 그 중 임의의 것으로부터 선택된 항-TIM-3 항체 분자의, 각각 중쇄 및 경쇄 가변

영역을 코딩하는 제1 및 제2 핵산, 또는 그와 실질적으로 동일한 서열이 본원에 개시된다.

- [0610] 특정 실시양태에서, 핵산은 표 1-4에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그와 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일하고/거나 1개 이상의 치환, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 표 1-4에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그와 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일하고/거나 1개 이상의 치환, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 표 1-4에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그와 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일하고/거나 1개 이상의 치환, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다.
- [0611] 특정 실시양태에서, 핵산은 표 1-4에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 그와 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일하고/거나 본원에 기재된 엄격한 조건 하에 혼성화가능한 서열)을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 표 1-4에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 또는 그와 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일하고/거나 본원에 기재된 엄격한 조건 하에 혼성화가능한 서열)을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산은 표 1-4에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 또는 그와 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일하고/거나 본원에 기재된 엄격한 조건 하에 혼성화가능한 서열)을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 핵산은 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드, 또는 그의 유사체를 포함한다. 폴리뉴클레오타이드는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, 단일-가닥인 경우에 코딩 가닥 또는 비-코딩 (안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 메틸화 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 서열에 비-뉴클레오타이드 성분이 개재될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 추가로 중합 후에, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 변형될 수 있다. 핵산은 재조합 폴리뉴클레오타이드, 또는 자연에서 발생하지 않거나 또 다른 폴리뉴클레오타이드에 비자연적인 배열로 연결된 게놈, cDNA, 반합성 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오타이드일 수 있다.
- [0612] 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 코돈 최적화된다.
- [0613] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산이 개시된다. 예를 들어, 개시내용은 표 1-4에 따른 항-TIM-3 항체 분자의, 각각 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 제1 및 제2 핵산 또는 그와 실질적으로 동일한 서열을 제공한다. 예를 들어, 핵산은 표 1-4에 따른 항-TIM-3 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 그러한 뉴클레오타이드 서열과 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일한 서열, 또는 상기 언급된 뉴클레오타이드 서열과 3, 6, 15, 30 또는 45개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 서열)을 포함할 수 있다.
- [0614] 특정 실시양태에서, 핵산은 표 1-4에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR 또는 추가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 그와 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다.
- [0615] 특정 실시양태에서, 핵산은 표 1-4에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR 또는 추가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 그와 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다.
- [0616] 일부 실시양태에서, 핵산은 표 1-4에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR 또는 추가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 그와 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과로 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다.

- [0617] 일부 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 단리되거나 재조합된다.
- [0618] 일부 측면에서, 본 출원은 본원에 기재된 핵산을 함유하는 숙주 세포 및 벡터를 특색으로 한다. 핵산은 본원에 보다 상세하게 기재된 바와 같이, 동일한 숙주 세포 또는 별개의 숙주 세포에 존재하는 단일 벡터 또는 별개의 벡터에 존재할 수 있다.
- [0619] 벡터 및 숙주 세포
- [0620] 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 기재된 핵산을 함유하는 숙주 세포 및 벡터를 사용하여 생산될 수 있다. 핵산은 동일한 숙주 세포 또는 별개의 숙주 세포에 존재하는 단일 벡터 또는 별개의 벡터에 존재할 수 있다.
- [0621] 한 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오티드를 포함한다. 한 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 벡터는 바이러스, 플라스미드, 코스미드, 람다 파지 또는 효모 인공 염색체 (YAC)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0622] 수많은 벡터 시스템이 사용될 수 있다. 예를 들어, 벡터의 한 부류는 동물 바이러스, 예컨대, 예를 들어 소 유두종 바이러스, 폴리오마 바이러스, 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 바쿨로바이러스, 레트로바이러스 (라우스 육종 바이러스, MMTV 또는 MOMLV) 또는 SV40 바이러스로부터 유래된 DNA 요소를 이용한다. 벡터의 또 다른 부류는 RNA 바이러스, 예컨대 쉼리키 포레스트 바이러스, 동부 말 뇌염 바이러스 및 플라비바이러스로부터 유래된 RNA 요소를 이용한다.
- [0623] 추가적으로, DNA를 염색체 내로 안정하게 통합시킨 세포는 형질감염된 숙주 세포의 선택을 허용하는 1종 이상의 마커를 도입함으로써 선택될 수 있다. 마커는, 예를 들어 영양요구성 숙주에 대한 프로토토프로피, 살생물제 저항성 (예를 들어, 항생제) 또는 중금속, 예컨대 구리에 대한 저항성 등을 제공할 수 있다. 선택 마커 유전자는 발현시킬 DNA 서열에 직접 연결되거나, 또는 공동형질전환에 의해 동일한 세포 내로 도입될 수 있다. 추가의 요소가 또한 mRNA의 최적 합성을 위해 필요할 수 있다. 이들 요소는 스플라이스 신호, 뿐만 아니라 전사 프로모터, 인핸서 및 종결 신호를 포함할 수 있다.
- [0624] 구축물을 함유하는 발현 벡터 또는 DNA 서열이 발현을 위해 제조되면, 발현 벡터는 적절한 숙주 세포 내로 형질감염되거나 도입될 수 있다. 이를 달성하기 위해 다양한 기술, 예컨대, 예를 들어 원형질체 융합, 인산칼슘 침전, 전기천공, 레트로바이러스 형질도입, 바이러스 형질감염, 유전자 총, 지질 기반 형질감염 또는 다른 통상적인 기술이 사용될 수 있다. 원형질체 융합의 경우에, 세포를 배지에서 성장시키고, 적절한 활성화에 대해 스크리닝한다. 생성된 형질감염 세포를 배양하고 생산된 항체 분자를 회수하기 위한 방법 및 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 본 명세서에 기초하여 사용된 특정 발현 벡터 및 포유동물 숙주 세포에 따라 변경되거나 최적화될 수 있다.
- [0625] 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 본원에 기재된 항-TIM-3 항체 분자를 코딩하는 핵산을 포함한다. 다른 실시양태에서, 숙주 세포는 항-TIM-3 항체 분자를 코딩하는 핵산을 포함하도록 유전자 조작된다.
- [0626] 한 실시양태에서, 숙주 세포는 발현 카세트를 사용함으로써 유전자 조작된다. 어구 "발현 카세트"는 뉴클레오티드 서열로서, 이러한 서열에 상용성인 숙주 내의 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있는 것을 지칭한다. 이러한 카세트는 프로모터, 인트론 존재 또는 부재 하의 오픈 리딩 프레임 및 종결 신호를 포함할 수 있다. 발현에 영향을 주는데 필요하거나 도움이 되는 추가의 인자, 예컨대, 예를 들어 유도성 프로모터가 또한 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 본원에 기재된 벡터를 포함한다.
- [0627] 세포는 진핵 세포, 박테리아 세포, 곤충 세포 또는 인간 세포일 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 진핵 세포는 Vero 세포, HeLa 세포, COS 세포, CHO 세포, HEK293 세포, BHK 세포 및 MDCKII 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 곤충 세포는 Sf9 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0628] 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 포유동물 세포, 곤충 세포, 효모 세포, 또는 원핵 세포, 예를 들어 이. 콜라이이다. 예를 들어, 포유동물 세포는 배양된 세포 또는 세포주일 수 있다. 예시적인 포유동물 세포는 림프구성 세포주 (예를 들어, NSO), 차이니스 햄스터 난소 세포 (CHO), COS 세포, 난모 세포, 및 트랜스제닉 동물로부터의 세포, 예를 들어 유방 상피 세포를 포함한다.
- [0629] 참조로 포함
- [0630] 본원에 언급된 모든 공개, 특허, 및 수탁 번호는 각각의 개별 공개 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참조

로 포함되는 것으로 나타내어지는 것처럼 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0631] 등가물

[0632] 본 발명의 구체적 실시양태가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이며 제한적인 것이 아니다. 본 발명의 많은 변형은 본 명세서 및 하기 청구범위를 검토하는 경우 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 청구범위를 그의 전체 등가물 범주와 함께 참조하고, 본 명세서를 이러한 변형과 함께 참조함으로써 결정되어야 한다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> DOSAGE REGIMENS FOR ANTI-TIM-3 ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> C2160-7018W0

<140><141><150> 62/633,899

<151> 2018-02-22

<150> 62/525,465

<151> 2017-06-27

<160> 1006

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<400> 1

000

<210> 2

<400> 2

000

<210> 3

<400> 3

000

<210> 4

<400> 4

000

<210> 5

<400> 5

000

<210> 6

<400> 6

000

<210> 7
<400> 7
000
<210> 8
<400> 8
000
<210> 9
<400>
> 9
000
<210> 10
<400> 10
000
<210> 11
<400> 11
000
<210> 12
<400> 12
000
<210> 13
<400> 13
000
<210> 14
<400> 14
000
<210> 15
<400> 15
000
<210> 16
<400> 16
000
<210> 17
<400> 17
000
<210> 18
<400> 18

000

<210> 19

<400> 19

000

<210> 20

<400> 20

000

<210> 21

<400> 21

000

<210> 22

<400> 22

000

<210> 23

<400> 23

000

<210> 24

<400> 24

000

<210> 25

<400> 25

000

<210> 26

<400> 26

000

<210> 27

<400> 27

000

<210> 28

<400> 28

000

<210> 29

<400> 29

000

<210> 30
<400> 30
000
<210> 31
<400> 31
000
<210> 32
<400> 32
000
<210> 33
<400> 33
000
<210> 34
<400> 34
000
<210> 35
<400> 35
000
<210> 36
<400> 36
000
<210> 37
<400> 37
000
<210> 38
<400> 38
000
<210> 39
<400> 39
000
<210> 40
<400> 40
000
<210> 41
<400> 41
000

<210> 42

<400> 42

000

<210> 43

<400> 43

000

<210> 44

<400> 44

000

<210> 45

<400> 45

000

<210> 46

<400> 46

000

<210> 47

<400> 47

000

<210> 48

<400> 48

000

<210> 49

<400> 49

000

<210> 50

<400> 50

000

<210> 51

<400> 51

000

<210> 52

<400> 52

000

<210> 53

<400> 53
000
<210> 54
<400> 54
000
<210> 55
<400> 55
000
<210> 56
<400> 56
000
<210> 57
<400> 57
000
<210> 58
<400> 58
000
<210> 59
<400> 59
000
<210> 60
<400> 60
000
<210> 61
<400> 61
000
<210> 62
<400> 62
000
<210> 63
<400> 63
000
<210> 64
<400> 64

000

<210> 65

<400> 65

000

<210> 66

<400> 66

000

<210> 67

<400> 67

000

<210> 68

<400> 68

000

<210> 69

<400> 69

000

<210> 70

<400> 70

000

<210> 71

<400> 71

000

<210> 72

<400> 72

000

<210> 73

<400> 73

000

<210> 74

<400> 74

000

<210> 75

<400> 75

000

<210> 76

<400> 76

000

<210> 77

<400> 77

000

<210> 78

<400> 78

000

<210> 79

<400> 79

000

<210> 80

<400> 80

000

<210> 81

<400> 81

000

<210> 82

<400> 82

000

<210

> 83

<400> 83

000

<210> 84

<400> 84

000

<210> 85

<400> 85

000

<210> 86

<400> 86

000

<210> 87

<400> 87

000

<210> 88

<400> 88

000

<210> 89

<400> 89

000

<210> 90

<400> 90

000

<210> 91

<400> 91

000

<210> 92

<400> 92

000

<210> 93

<400> 93

000

<210> 94

<400> 94

000

<210> 95

<400> 95

000

<210> 96

<400> 96

000

<210> 97

<400> 97

000

<210> 98

<400> 98

000

<210> 99

<400> 99

000

<210> 100
<400> 100
000
<210> 101

<400> 101
000
<210> 102
<400> 102
000
<210> 103
<400> 103
000
<210> 104
<400> 104
000
<210> 105
<400> 105
000
<210> 106
<400> 106
000
<210> 107
<400> 107
000
<210> 108
<400> 108
000
<210> 109
<400> 109
000
<210> 110
<400> 110
000
<210> 111

<400> 111
000
<210> 112
<400> 112
000
<210> 113
<400> 113
000
<210> 114
<400> 114
000
<210> 115
<400> 115
000
<210> 116
<400> 116
000
<210> 117
<400> 117
000
<210> 118
<400
> 118
000
<210> 119
<400> 119
000
<210> 120
<400> 120
000
<210> 121
<400> 121
000
<210> 122
<400> 122

000

<210> 123

<400> 123

000

<210> 124

<400> 124

000

<210> 125

<400> 125

000

<210> 126

<400> 126

000

<210> 127

<400> 127

000

<210> 128

<400> 128

000

<210> 129

<400> 129

000

<210> 130

<400> 130

000

<210> 131

<400> 131

000

<210> 132

<400> 132

000

<210> 133

<400> 133

000

<210> 134

<400> 134

000

<210> 135

<400> 135

000

<210> 136

<400> 136

000

<210> 137

<400> 137

000

<210> 138

<400> 138

000

<210> 139

<400> 139

000

<210> 140

<400> 140

000

<210> 141

<400> 141

000

<210> 142

<400> 142

000

<210> 143

<400> 143

000

<210> 144

<400> 144

000

<210> 145

<400> 145

000

<210> 146

<400> 146

000

<210> 147

<400> 147

000

<210> 148

<400> 148

000

<210> 149

<400> 149

000

<210> 150

<400> 150

000

<210> 151

<400> 151

000

<210> 152

<400> 152

000

<210> 153

<400> 153

000

<210> 154

<400> 154

000

<210> 155

<400> 155

000

<210> 156

<400> 156

000

<210> 157

<400> 157
000
<210> 158
<400> 158
000
<210> 159
<400> 159
000
<210> 160
<400> 160
000
<210> 161
<400> 161
000
<210> 162
<400> 162
000
<210> 163
<400> 163
000
<210> 164
<400> 164
000
<210> 165
<400> 165
000
<210> 166
<400> 166
000
<210> 167
<400> 167
000
<210> 168
<400> 168
000
<210> 169

<400> 169
000
<210
> 170
<400> 170
000
<210> 171
<400> 171
000
<210> 172
<400> 172
000
<210> 173
<400> 173
000
<210> 174
<400> 174
000
<210> 175
<400> 175
000
<210> 176
<400> 176
000
<210> 177
<400> 177
000
<210> 178
<400> 178
000
<210> 179
<400> 179
000
<210> 180
<400> 180

000

<210> 181

<400> 181

000

<210> 182

<400> 182

000

<210> 183

<400> 183

000

<210> 184

<400> 184

000

<210> 185

<400> 185

000

<210> 186

<400> 186

000

<210> 187

<400> 187

000

<210> 188

<400> 188

000

<210> 189

<400> 189

000

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<400> 191

000

<210> 192

<400> 192

000

<210> 193

<400> 193

000

<210> 194

<400> 194

000

<210> 195

<400> 195

000

<210> 196

<400> 196

000

<210> 197

<400> 197

000

<210> 198

<400> 198

000

<210> 199

<400> 199

000

<210> 200

<400> 200

000

<210> 201

<400> 201

000

<210> 202

<400> 202

000

<210> 203

<400> 203

000

<210> 204

<400>

> 204

000

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<400> 207

000

<210> 208

<400> 208

000

<210> 209

<400> 209

000

<210> 210

<400> 210

000

<210> 211

<400> 211

000

<210> 212

<400> 212

000

<210> 213

<400> 213

000

<210> 214

<400> 214

000

<210> 215

<400> 215
000
<210> 216
<400> 216
000
<210> 217
<400> 217
000
<210> 218
<400> 218
000
<210> 219
<400> 219
000
<210> 220
<400> 220
000
<210> 221
<400> 221

000
<210> 222
<400> 222
000
<210> 223
<400> 223
000
<210> 224
<400> 224
000
<210> 225
<400> 225
000
<210> 226
<400> 226

000

<210> 227

<400> 227

000

<210> 228

<400> 228

000

<210> 229

<400> 229

000

<210> 230

<400> 230

000

<210> 231

<400> 231

000

<210> 232

<400> 232

000

<210> 233

<400> 233

000

<210> 234

<400> 234

000

<210> 235

<400> 235

000

<210> 236

<400> 236

000

<210> 237

<400> 237

000

<210> 238

<400> 238

000

<210> 239

<400> 239

000

<210> 240

<400> 240

000

<210> 241

<400> 241

000

<210> 242

<400> 242

000

<210> 243

<400> 243

000

<210> 244

<400> 244

000

<210> 245

<400> 245

000

<210> 246

<400> 246

000

<210> 247

<400> 247

000

<210> 248

<400> 248

000

<210> 249

<400> 249

000

<210> 250
<400> 250
000
<210> 251
<400> 251
000
<210> 252
<400> 252
000
<210> 253
<400> 253
000
<210> 254
<400> 254
000
<210> 255
<400> 255
000
<210
> 256
<400> 256
000
<210> 257
<400> 257
000
<210> 258
<400> 258
000
<210> 259
<400> 259
000
<210> 260
<400> 260
000
<210> 261

<400> 261

000

<210> 262

<400> 262

000

<210> 263

<400> 263

000

<210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<400> 265

000

<210> 266

<400> 266

000

<210> 267

<400> 267

000

<210> 268

<400> 268

000

<210> 269

<400> 269

000

<210> 270

<400> 270

000

<210> 271

<400> 271

000

<210> 272

<400> 272

000

<210> 273

<400> 273

000

<210> 274

<400> 274

000

<210> 275

<400> 275

000

<210> 276

<400> 276

000

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<400> 280

000

<210> 281

<400> 281

000

<210> 282

<400> 282

000

<210> 283

<400> 283

000

<210> 284

<400> 284
000
<210> 285
<400> 285
000
<210> 286
<400> 286
000
<210> 287
<400> 287
000
<210> 288
<400> 288
000
<210> 289
<400> 289
000
<210> 290
<400
> 290
000
<210> 291
<400> 291
000
<210> 292
<400> 292
000
<210> 293
<400> 293
000
<210> 294
<400> 294
000
<210> 295
<400> 295

000

<210> 296

<400> 296

000

<210> 297

<400> 297

000

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<400> 300

000

<210> 301

<400> 301

000

<210> 302

<400> 302

000

<210> 303

<400> 303

000

<210> 304

<400> 304

000

<210> 305

<400> 305

000

<210> 306

<400> 306

000

<210> 307

<400> 307

000

<210> 308

<400> 308

000

<210> 309

<400> 309

000

<210> 310

<400> 310

000

<210> 311

<400> 311

000

<210> 312

<400> 312

000

<210> 313

<400> 313

000

<210> 314

<400> 314

000

<210> 315

<400> 315

000

<210> 316

<400> 316

000

<210> 317

<400> 317

000

<210> 318

<400> 318

000

<210> 319

<400> 319

000

<210> 320

<400> 320

000

<210> 321

<400> 321

000

<210> 322

<400> 322

000

<210> 323

<400> 323

000

<210> 324

<400> 324

000

<210> 325

<400> 325

000

<210> 326

<400> 326

000

<210> 327

<400> 327

000

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329

000

<210> 330

<400> 330

000

<210> 331

<400> 331

000

<210> 332

<400> 332

000

<210> 333

<400> 333

000

<210> 334

<400> 334

000

<210> 335

<400> 335

000

<210> 336

<400> 336

000

<210> 337

<400> 337

000

<210> 338

<400> 338

000

<210> 339

<400> 339

000

<210> 340

<400> 340

000

<210> 341

<400> 341

000

<210

> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210> 345

<400> 345

000

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353

000

<210> 354

<400> 354

000

<210> 355

<400> 355

000

<210> 356

<400> 356

000

<210> 357

<400> 357

000

<210> 358

<400> 358

000

<210> 359

<400> 359

000

<210> 360

<400> 360

000

<210> 361

<400> 361

000

<210> 362

<400> 362

000

<210> 363

<400> 363

000

<210> 364

<400> 364

000

<210> 365

<400> 365

000

<210> 366

<400> 366

000

<210> 367

<400> 367

000

<210> 368

<400> 368

000

<210> 369

<400> 369

000

<210> 370

<400> 370

000

<210> 371

<400> 371

000

<210> 372

<400> 372

000

<210> 373

<400> 373

000

<210> 374

<400> 374

000

<210> 375

<400> 375

000

<210> 376

<400

> 376

000

<210> 377

<400> 377

000

<210> 378

<400> 378

000

<210> 379

<400> 379

000

<210> 380

<400> 380

000

<210> 381

<400> 381

000

<210> 382

<400> 382

000

<210> 383

<400> 383

000

<210> 384

<400> 384

000

<210> 385

<400> 385

000

<210> 386

<400> 386

000

<210> 387

<400> 387

000

<210> 388

<400> 388

000

<210> 389

<400> 389

000

<210> 390

<400> 390

000

<210> 391

<400> 391

000

<210> 392

<400> 392

000

<210> 393

<400> 393

000

<210> 394

<400> 394

000

<210> 395

<400> 395

000

<210> 396

<400> 396

000

<210> 397

<400> 397

000

<210> 398

<400> 398

000

<210> 399

<400> 399

000

<210> 400

<400> 400

000

<210> 401

<400> 401

000

<210> 402

<400> 402

000

<210> 403

<400> 403

000

<210> 404

<400> 404

000

<210> 405

<400> 405

000

<210> 406

<400> 406

000

<210> 407

<400> 407

000

<210> 408

<400> 408

000

<210> 409

<400> 409

000

<210> 410

<400> 410

000

<210> 411

<400> 411

000

<210> 412

<400> 412

000

<210> 413

<400> 413

000

<210> 414

<400> 414

000

<210> 415

<400> 415

000

<210> 416

<400> 416

000

<210> 417

<400> 417

000

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<400> 420

000

<210> 421

<400> 421

000

<210> 422

<400> 422

000

<210> 423

<400> 423

000

<210> 424

<400> 424

000

<210> 425

<400> 425

000

<210> 426

<400> 426

000

<210> 427

<400> 427

000

<210

> 428

<400> 428

000

<210> 429

<400> 429

000

<210> 430

<400> 430

000

<210> 431

<400> 431

000

<210> 432

<400> 432

000

<210> 433

<400> 433

000

<210> 434

<400> 434

000

<210> 435

<400> 435

000

<210> 436

<400> 436

000

<210> 437

<400> 437

000

<210> 438

<400> 438

000

<210> 439

<400> 439

000

<210> 440

<400> 440

000

<210> 441

<400> 441

000

<210> 442

<400> 442

000

<210> 443

<400> 443

000

<210> 444

<400> 444

000

<210> 445

<400> 445

000

<210> 446

<400> 446

000

<210> 447

<400> 447

000

<210> 448

<400> 448

000

<210> 449

<400> 449

000

<210> 450

<400> 450

000

<210> 451

<400> 451

000

<210> 452

<400> 452

000

<210> 453

<400> 453

000

<210> 454

<400> 454

000

<210> 455

<400> 455

000

<210> 456

<400> 456
000
<210> 457
<400> 457
000
<210> 458
<400> 458
000
<210> 459
<400> 459
000
<210> 460
<400> 460
000
<210> 461
<400> 461
000
<210> 462
<400
> 462
000
<210> 463
<400> 463
000
<210> 464
<400> 464
000
<210> 465
<400> 465
000
<210> 466
<400> 466
000
<210> 467
<400> 467

000

<210> 468

<400> 468

000

<210> 469

<400> 469

000

<210> 470

<400> 470

000

<210> 471

<400> 471

000

<210> 472

<400> 472

000

<210> 473

<400> 473

000

<210> 474

<400> 474

000

<210> 475

<400> 475

000

<210> 476

<400> 476

000

<210> 477

<400> 477

000

<210> 478

<400> 478

000

<210> 479

<400> 479

000

<210> 480

<400> 480

000

<210> 481

<400> 481

000

<210> 482

<400> 482

000

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<400> 484

000

<210> 485

<400> 485

000

<210> 486

<400> 486

000

<210> 487

<400> 487

000

<210> 488

<400> 488

000

<210> 489

<400> 489

000

<210> 490

<400> 490

000

<210> 491

<400> 491

000

<210> 492

<400> 492

000

<210> 493

<400> 493

000

<210> 494

<400> 494

000

<210> 495

<400> 495

000

<210> 496

<400> 496

000

<210> 497

<400> 497

000

<210> 498

<400> 498

000

<210> 499

<400> 499

000

<210> 500

<400> 500

000

<210> 501

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 501

Thr Tyr Trp Met His

1 5

<210> 502

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 502

Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 503

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 503

Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr

1 5

<210> 504

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 504

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

1 5

<210> 505

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 505

Tyr Pro Gly Thr Gly Gly

1 5

<210> 506

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 506

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys 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	
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr								
		100		105		110		
Val Thr Val Ser Ser								
	115							
<210>	507							
<211>	351							
<212>	DNA							
<213>	Artificial Sequence							
<220><221>	source							
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"							
<400>	507							
gagggtgcagc tggatgcagt cccgcccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt								60
agctgtaaa gttcaggcta caccttact acctactgga tgcaactgggt ccgccaggct								120
accggtaac gcctcgagt gatgggtaa atctaccttg gcccccgg cttaacttc								180
cacgagaagt ttaagaata agtgactat accgccgata agtgtactag caccgcctat								240
atggaactgt ctacgttag atcacaggac accgccgtct actactgcac taggtggact								300
accggcacag gcgcctact gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c								351
<210>	508							
<211>	443							
<212>	PRT							
<213>	Artificial Sequence							
<220><221>	source							
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"							
<400>	508							
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu								
1 5 10 15								
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr								

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

 Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys 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
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val 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 Ser
 180 185 190

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

 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270

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

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 509

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 509

gaggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcaact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accgggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180
gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240
atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg ggggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact 360
aagggcccggt ccgtgttccc cctggcacct ttagccgga gcactagcga atccaccgt 420
gccctcggct gcctgggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480
ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgtgtgtc tgcagagctc cgggctgtac 540
tcgtgtcgt ccgtgtgtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc 600
aacgtggacc acaagccttc caacactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660
ccaccgtgcc cgccttgtcc cgcgccggag ttctcggcg gtcctcgggt ctttctgttc 720

ccaccgaagc ccaaggacac ttgatgatt tccgcaccc ctgaagtac atgcgtgttc 780
gtggacgtgt cacaggaaga tccggagggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840
gtgcacaacg ccaaaaccaa gccgaggag gagcagttca actccactta ccgcgtcgtg 900
tccgtgtgta ccgtgtgtca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg 960
tccaacaagg gacttcctag ctcaatcga aagaccatct cgaaagcaa gggacagccc 1020
cgggaacccc aagtgtatc cctgccaccg agccaggaag aaatgactaa gaaccaagtc 1080
tcattgactt gccttgtgaa gggcttctac ccatcgata tcgccgtgga atgggagtec 1140

aacggccagc cgaaaacaa ctacaagacc accctccgg tgctggactc agacggatcc 1200
tttttctct actcgggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aaatgtgttc 1260
agctgttctg tgatgcatga agccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc 1320
tccttgga 1329

<210> 510

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 510

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu

Thr

<210> 511

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 511

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 512

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 512

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 513

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 513

Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 514

<211> 3

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 514
 Trp Ala Ser
 1

<210> 515
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 515
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr
 1 5

<210> 516
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 516
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

<210> 517

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 517

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa ctctctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgcctcttag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaagggtc gagattaag 339

<210> 518

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 518

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

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

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

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

 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 <210> 519
 <211> 660
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 519

gagatcgctc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtc gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccg taaagccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttact 240
atctctagcc tgcagccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacgggtggc cgctcccagc 360
gtgttcattt tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgc 420
ctgctgaaca acttctacc cggggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 520

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 520

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

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

85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 521

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 521

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccg g tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcgg t agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240
atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggct gagattaag 339

<210> 522

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 522

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

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

<210> 523

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 523

gagatcgctcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtc gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagcccg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgcctcttag gtttagcggc agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240
atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcggteaagg cactaaggct gagattaagc gtacgggtggc cgctccagc 360
gtgttcattc tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgc 420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgcctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 524

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 524

acctactgga tgcac 15

<210> 525

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 525

aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agttaagaa t 51

<210> 526

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 526

tggactaccg gcacaggcgc ctac 24

<210> 527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 527

ggctacacct tcactaccta c 21

<210> 528

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 528

taccccgga ccggcggc 18

<210> 529

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 529

aaatctagtc agtcactgct ggatagcggc aatcagaaga acttcctgac c 51

<210> 530
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 530
 tgggcctcta ctagagaatc a 21
 <210> 531
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 531
 cagaacgact atagctaccc ctacacc 27
 <210> 532
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 532
 agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39
 <210> 533
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 533

tgggcctct

9

<210> 534

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 534

gactatagct acccctac

18

<210> 535

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 535

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100	105	110	
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser			
115	120	125	
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp			
130	135	140	
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr			
145	150	155	160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr			
165	170	175	
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys			
180	185	190	
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp			
195	200	205	
Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala			
210	215	220	
Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
225	230	235	240
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
245	250	255	
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val			
260	265	270	
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
275	280	285	
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
290	295	300	
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly			
305	310	315	320
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
325	330	335	
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr			
340	345	350	

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 385 390 395 400
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 405 410 415
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

<210> 536

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 536

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 537

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 537

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

1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 405 410 415
Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys

 435 440 445

<210> 538

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 538

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 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 Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 539

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 539

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

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

 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val 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 Arg 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 Glu Glu Met 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> 540

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 540

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

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

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

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

 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 541
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 541

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 542

<400> 542

000

<210> 543

<400> 543

000

<210> 544

<400> 544

000

<210> 545

<400> 545

000

<210> 546

<400> 546

000

<210> 547

<400> 547

000

<210> 548

<400> 548

000

<210> 549

<400> 549

000

<210> 550

<400> 550

000

<210> 551

<400> 551

000

<210> 552

<400> 552

000

<210> 553

<400> 553

000

<210> 554

<400> 554

000

<210> 555

<400> 555

000

<210> 556

<400> 556

000

<210> 557

<400> 557

000

<210> 558

<400> 558

000

<210> 559

<400> 559

000

<210> 560

<400> 560

000

<210> 561

<400> 561

000

<210> 562

<400> 562

000

<210> 563

<400> 563

000

<210> 564

<400> 564

000

<210> 565

<400> 565

000

<210> 566

<400> 566

000

<210> 567

<400> 567

000

<210> 568

<400> 568

000

<210> 569

<400> 569

000

<210> 570

<400> 570

000

<210> 571

<400> 571

000

<210> 572

<400> 572

000

<210> 573

<400> 573

000

<210> 574

<400> 574

000

<210> 575

<400> 575

000

<210> 576

<400> 576

000

<210> 577

<400> 577

000

<210> 578

<400> 578

000

<210> 579

<400> 579

000

<210> 580

<400> 580

000

<210> 581

<400> 581

000

<210> 582

<400> 582

000

<210> 583

<400> 583

000

<210> 584

<400> 584

000

<210> 585

<400> 585

000

<210> 586
<400> 586
000
<210> 587
<400> 587
000
<210> 588
<400> 588
000
<210> 589
<400> 589
000
<210> 590
<400> 590
000
<210> 591
<400> 591
000
<210
> 592
<400> 592
000
<210> 593
<400> 593
000
<210> 594
<400> 594
000
<210> 595
<400> 595
000
<210> 596
<400> 596
000
<210> 597

<400> 597

000

<210> 598

<400> 598

000

<210> 599

<400> 599

000

<210> 600

<400> 600

000

<210> 601

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 601

Ser Tyr Trp Met Tyr

1 5

<210> 602

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 602

Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 603

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 603
 Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 604
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 604
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 1 5

<210> 605
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 605
 Asp Pro Asn Ser Gly Ser
 1 5

<210> 606
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 606

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 607

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 607

gaagtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60

agctgtaaag tctcaggcta cacccttact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120

agagggcaaa gactggagtg gatcggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180

aacgagaagt ttaagaatag gttcactatt agtagggata actctaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
 agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360

<210> 608

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 608

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly
 435 440 445
 <210> 609
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 609
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10
 <210> 610
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 610
 Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
 1 5
 <210> 611
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 611
 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 612
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 612
 Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
 1 5
 <210> 613
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 613
 Trp Ala Ser
 1
 <210> 614
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 614
 Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 1 5
 <210> 615
 <211> 1338
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 615

gaagtgcagc tggcgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60
agctgtaaag tctcaggcta caccttcaact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120
agagggcaaa gactggagtg gatcggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180

aacgagaagt ttaagaatag gttcactatt agtagggata actctaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
agaaagggcc tgiacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360
gctagcacta agggcccgtc cgtgttcccc ctggcacctt gtagccggag cactagcgaa 420
tccaccgtg cctcggctg cctggtaag gattacttcc cggagcccggt gaccgtgtcc 480
tggaacacgc gagccctgac ctccggagtg cacaccttcc ccgtgtgct gcagagctcc 540
gggctgtact cgtgtcgtc ggtggtcacg gtgccttcat ctaccctggg taccaagacc 600

tacacttgca acgtggacca caagccttcc aacactaagg tggacaagcg cgtcgaatcg 660
aagtacggcc caccgtgccc gccttgctcc gcgccggagt tctcggcgg tccctcggtc 720
tttctgttcc caccgaagcc caaggacact ttgatgattt ccgcacccc tgaagtgaca 780
tgcgtggtcg tggacgtgtc acaggaagat ccggaggtgc agttcaattg gtacgtggat 840
ggcgtcgagg tgcacaacgc caaaaccaag ccgaggagg agcagttcaa ctccacttac 900
cgcgtcgtgt ccgtgctgac ggtgctgcat caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag 960
tgcaaagtgt ccaacaaggg acttcttagc tcaatcgaaa agaccatctc gaaagccaag 1020

ggacagcccc gggaacccca agtgtatacc ctgccaccga gccaggaaga aatgactaag 1080
aaccaagtct cattgacttg ccttgtaag ggcttctacc catcgatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc ggaaaacaac tacaagacca cccctccggt gctggactca 1200
gacggatcct tcttctcta ctgcggctg accgtggata agagcagatg gcaggaggga 1260
aatgtgttca gctgttctgt gatgcatgaa gcctgcaca accactacac tcagaagtcc 1320
ctgtccctct ccctggga 1338

<210> 616

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 616

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 617

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 617

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta aagcctetca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120

ggtcaatcac ctgagctgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggttttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttacacttca ctatctcttc actggaagcc 240

gaggagcgcc ctacctacta ctgtcagcag tataatagct accccctgac cttcgggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 618

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 618

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 619

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 619

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact	60
atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct	120
ggtaatcac ctcagctgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct	180
aggttttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccttca ctatctcttc actggaagcc	240
gaggacgccg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct accccctgac cttcgggtcaa	300
ggcactaagg tcgagattaa gcgtacgggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc	360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac	420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag	480
gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc	540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc	600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc	642

<210> 620

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 620

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

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

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys 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 Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 621

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 621

gaagtgcagc tggatgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt	60
agctgtaaag tctcaggcta caccttcaact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct	120
accgggtcaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat	180
aacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat	240
atggaactgt ctacgtgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat	300
agaaagggcc tgiacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca	360

<210> 622

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 622

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys 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 Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu 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 Leu Gly
 435 440 445
 <210> 623
 <211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 623

gaagtgcagc tggatgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60
agctgtaaag tctcaggcta cactttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120
accggtaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180

aacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240
atggaactgt ctacgctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
agaaagggcc tgiacgctat ggactactgg ggtaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360
gctagcacta agggcccgctc cgtgttcccc ctggcacctt gtagccggag cactagcgaa 420
tccaccgtg cctcggctg cctggtaag gattacttcc cggagcccggt gaccgtgtcc 480
tggaacagcg gagccctgac ctccggagtg cacaccttcc ccgctgtgct gcagagctcc 540
gggctgtact cgtgtcgtc ggtggtcacg gtgccttcat ctacgctggg taccaagacc 600

tacacttgca acgtggacca caagccttcc aacactaagg tggacaagcg cgtcgaatcg 660
aagtacggcc caccgtgccc gccttgtccc gcgccggagt tcctcggcgg tcctcggctc 720
tttctgttcc caccgaagcc caaggacact ttgatgattt cccgcacccc tgaagtgaca 780
tgctgtgtcg tggacgtgtc acaggaagat ccggagggtgc agttcaattg gtacgtggat 840
ggcgtcgagg tgcacaacg caaaaccaag ccgagggagg agcagttcaa ctccacttac 900
cgcgtcgtgt ccgtgtgac ggtgtgtcat caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag 960
tgcaaagtgt ccaacaaggg acttcctagc tcaatcgaaa agaccatctc gaaagccaag 1020

ggacagcccc gggaacccca agtgtatacc ctgccaccga gccaggaaga aatgactaag 1080
aaccaagtct cattgacttg ccttgtgaag ggcttctacc catcgatat cggcgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc ggaaaacaac tacaagacca cccctccggt gctggactca 1200
gacggatcct tcttctcta ctccggctg accgtggata agagcagatg gcaggaggga 1260
aatgtgttca gctgttctgt gatgcatgaa gccctgcaca accactacac tcagaagtcc 1320
ctgtccctct ccctggga 1338

<210> 624

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 624

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 625

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 625

gacgtcgtga tgactcagtc acccctgagc ctgcccgtag ccctggggca gcccgcctct 60

attagctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagcca 120

gggcaagccc ctagactgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctcttc actgcagccc 240

gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct accccctgac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 626

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 626

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 627
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 627
 gacgtcgtga tgactcagtc acccctgagc ctgcccgatga ccctggggca gcccgcctct 60
 attagctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagcca 120
 gggcaagccc ctagactgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgcctctt 180
 aggttttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcacctga ctatctcttc actgcagccc 240
 gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct accccctgac cttcggtcaa 300
 ggcactaagg tcgagattaa gcgtacgggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caattctac 420
 ccccgaggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642
 <210> 628
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 628

agctactgga tgtac 15

<210> 629

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 629

agaatcgacc ctaatagcgg ctctactaag tataacgaga agttaaagaa t 51

<210> 630

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 630

gactatagaa agggcctgta cgctatggac tac 33

<210> 631

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 631

ggctacacct tcactagcta c 21

<210> 632

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 632

gaccctaata gcggctct 18

<210> 633

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 633

aaagcctctc aggacgtggg caccgccgtg gcc 33

<210> 634

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 634

tgggcctcta ctagacacac c 21

<210> 635

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 635

cagcagtata atagctaccc cctgacc 27

<210> 636

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 636

tctcaggacg tgggcaccgc c 21

<210> 637

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 637

tgggcctct 9

<210> 638

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 638

tataatagct accccctg 18

<210> 639

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 639

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

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

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 640

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 640

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 Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 641

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 641

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

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

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

Gly Lys

450

<210> 642

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 642

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 643

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 643

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 644

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 644

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

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

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

115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

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

195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 645

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 645

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 Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 646

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 646

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 647

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 647

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Tyr

1 5 10

<210> 648

<400> 648

000

<210> 649

<400> 649

000

<210> 650

<400> 650

000

<210> 651

<400> 651

000

<210> 652

<400> 652

000

<210> 653

<400> 653

000

<210> 654

<400> 654

000

<210> 655

<400> 655

000

<210> 656

<400> 656

000

<210> 657

<400> 657

000

<210> 658

<400> 658

000

<210> 659

<400> 659

000

<210> 660

<400> 660

000

<210> 661

<400> 661

000

<210> 662

<400> 662

000

<210> 663

<400> 663

000

<210> 664

<400> 664

000

<210> 665

<400> 665

000

<210> 666

<400

> 666

000

<210> 667

<400> 667

000

<210> 668

<400> 668

000

<210> 669
<400> 669
000
<210> 670
<400> 670
000
<210> 671
<400> 671
000
<210> 672
<400> 672
000
<210> 673
<400> 673
000
<210> 674
<400> 674
000
<210> 675
<400> 675
000
<210> 676
<400> 676
000
<210> 677
<400> 677
000
<210> 678
<400> 678
000
<210> 679
<400> 679
000
<210> 680
<400> 680
000

<210> 681

<400> 681

000

<210> 682

<400> 682

000

<210> 683

<400> 683

000

<210> 684

<400> 684

000

<210> 685

<400> 685

000

<210> 686

<400> 686

000

<210> 687

<400> 687

000

<210> 688

<400> 688

000

<210> 689

<400> 689

000

<210> 690

<400> 690

000

<210> 691

<400> 691

000

<210> 692

<400> 692

000

<210> 693

<400> 693

000

<210> 694

<400> 694

000

<210> 695

<400> 695

000

<210> 696

<400> 696

000

<210> 697

<400> 697

000

<210> 698

<400> 698

000

<210> 699

<400> 699

000

<210> 700

<400> 700

000

<210> 701

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 701

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 702

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 702

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

1 5 10 15

Gly

<210> 703

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 703

Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 704

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 704

Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr

1 5

<210> 705

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 705

Asn Thr Asp Thr Gly Glu

1 5

<210> 706

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 706

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 Phe Thr Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 707

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 707

caagtgcagc tggatgcagtc gggagccgaa gtgaagaagc ctggagcctc ggtgaaggtg	60
tcgtgcaagg catccggatt caccctcacc aattacggga tgaactgggt cagacaggcc	120
cggggtcaac ggctggagtg gatcggatgg attaacaccg acaccgggga gcctacctac	180
gcggacgatt tcaaggagc gttcgtgttc tccctcgaca cctccgtgtc caccgcctac	240
ctccaaatct cctcactgaa agcggaggac accgccgtgt actattgcgc gaggaacccg	300
ccctactact acggaaccaa caacgccgaa gccatggact actggggcca gggcaccact	360
gtgactgtgt ccagc	375

<210> 708

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 708

caggtgcagc tggatgcagtc tggcggcgaa gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg	60
tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc	120
aggggcccagc ggctggaatg gatcggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac	180
gccgacgact tcaagggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac	240
ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc	300
ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc	360
gtgaccgtgt cctct	375

<210> 709

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 709

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 Phe Thr Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435	440	445
Ser	Leu	Gly
450		
<210>	710	
<211>	11	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><221>	source	
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"	

```
<400> 710
Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1             5             10
<210> 711
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
```

```

<400> 711
Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu
1              5
<210> 712
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

```

<400> 712

Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 713
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 713
 Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 714
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 714
 Tyr Thr Ser
 1
 <210> 715
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 715
 Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
 1 5
 <210> 716
 <211> 1353
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 716

caagtgcagc tggatgcagtc gggagccgaa gtgaagaagc ctggagcctc ggtgaaggtg	60
tcgtgcaagg catccggatt caccctcacc aattacggga tgaactgggt cagacaggcc	120
cggggtcaac ggctggagtg gatcgcatgg attaacaccg acaccgggga gcctacctac	180

gcggacgatt tcaaggagc gttcgtgttc tccctcgaca cctccgtgtc caccgcctac	240
ctccaaatct cctcactgaa agcggaggac accgccgtgt actattgcgc gaggaaccgc	300
ccctactact acggaaccaa caacgccgaa gccatggact actggggcca gggcaccact	360
gtgactgtgt ccagcgcgtc cactaagggc ccgtccgtgt tccccctggc acctttagc	420
cggagcacta gcgaatccac cgctgccctc ggctgcctgg tcaaggatta cttcccggag	480
cccgtgaccg tgcctggaa cagcggagcc ctgacctcg gattgcacac cttcccgcgt	540
gtgctgcaga gtcctgggct gtactcgctg tcgtcggtgg tcacggtgcc ttcacttagc	600

ctgggtacca agacctacac ttgcaacgtg gaccacaagc cttccaacac taaggtagac	660
aagcgcgtcg aatcgaagta cggcccaccg tgcccgcctt gtcccgcgcc ggagttcctc	720
ggcgggtccct cggcttttct gtteccaccg aagcccaagg aactttgat gatttcccgc	780
acccctgaag tgacatcgct ggtcgtggac gtgtcacagg aagatccgga ggtgcagttc	840
aattggtacg tggatggcgt cgaggtgcac aacgccaaaa ccaagccgag ggaggagcag	900
ttcaactcca cttaccgcgt cgtgtccgtg ctgacggtgc tgcatcagga ctggctgaac	960
gggaaggagt acaagtgcac agtgtccaac aagggaacttc ctactcaat cgaaaagacc	1020

atctcgaaag ccaagggaca gccccgggaa cccaagtgt ataccctgcc accgagccag	1080
gaagaaatga ctaagaacca agtctcattg acttgccctg tgaaggcctt ctaccatcg	1140
gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagccggaaa acaactacaa gaccaccct	1200
ccggtgctgg actcagacgg atccttcttc ctctactcgc ggctgaccgt ggataagagc	1260
agatggcagg agggaaatgt gttcagctgt tctgtgatgc atgaagccct gcacaaccac	1320
tactactcaga agtccctgtc cctctccctg gga	1353

<210> 717

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 717

caggtgcagc tggcgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgccctc cgtgaaggtg	60
tcctgcaagg cctctggctt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc	120
aggggcccagc ggctggaatg gatcggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac	180
gccgacgact tcaaggcgag attcgtgttc tccttgaca cctccgtgtc caccgcctac	240
ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc	300
ccttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc	360

gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg ccagcgtgt tccccctggc cccctgctcc	420
agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag	480
cccgtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc	540
gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc	600
ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac	660
aagagggtgg agagcaagta cggcccaccc tgccccccct gccagcccc cgagttcctg	720
ggcggaccca gcgtgttcct gtcccccccc aagcccaagg acaccctgat gatcagcaga	780

acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc	840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacccaaga ccaagcccag agaggagcag	900
tttaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac	960
ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aaggccctgc caagcagcat cgaaaagacc	1020
atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acaccctgcc acccagccaa	1080
gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggtct ctaccaagc	1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccagaga acaactaaa gaccaccccc	1200

ccagtgtgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtec	1260
agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac	1320
tacaccaga agagcctgag cctgtccctg ggc	1353

<210> 718

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 718

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 719

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 719

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

ggtaatcac ctcagctgct gatctactac actagcacc tgcacctggg cgtgcctct 180

aggttttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttaccctga ctatctctag cctgcagccc 240

gagcacttcg ctacctacta ctgtcagcag tactataacc tgccttgac cttecggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 720

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 720

gacatccaga tgaccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

ggccagtccc ctgagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgccctcc 180

agattttccg gctctggctc tggcaccgag ttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 240

gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgccttgac cttcgccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 721

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 721

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

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

 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 722
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 722
 gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60
 atcacctgta gctctagtc gatatctct aactacctga actggtatct gcagaagccc 120

 ggtaatcac ctgagctgct gatctactac actagcacc tgcacctggg cgtgcctct 180
 aggttttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttaccctga ctatctctag cctgcagccc 240
 gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tactataacc tgccttgac cttcggtcaa 300
 ggcactaagg tcgagattaa gcgtacgggtg gccgtccca gcgtgttcat cttccccccc 360
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 723

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 723

gacatccaga tgaccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60
atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatct gcagaagccc 120
ggccagtcct ctcagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cgtgcctcc 180

agattttccg gctctggctc tggcaccgag tttaacctga ccatcagctc cctgcagccc 240
gacgacttcg ccacctacta ctgccagcag tactacaacc tgcctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacgggtg gccgtccca gcgtgttcat cttccccca 360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caattctac 420
cccaggaggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 724

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 724

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 Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 725

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 725

caggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac cggcgctag tgtgaaagtc 60

agctgtaaag ctagtggctt caccctgact aactacggga tgaactgggt ccgccaggcc 120

ccaggtcaag gcctcgagtg gatgggctgg attaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact ttaagggcag attcgtgttt agcctggaca ctagtgtgtc taccgcctac 240

ctgcagatct ctacctgaa ggccgaggac accgccgtct actactgcgc tagaaacccc 300

ccctactact acggcactaa caacgccgag gctatggact actgggggtca aggcactacc 360

gtgaccgtgt ctage 375

<210> 726

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 726

caggtgcagc	tggtgcagtc	tgggcccgaa	gtgaagaaac	ctggcgcctc	cgtgaaggtg	60
tcctgcaagg	ccctctggctt	cacctgacc	aactacggca	tgaactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacagg	gcctggaatg	gatgggctgg	atcaacaccg	acaccggcga	gcctacctac	180
gccgacgact	tcaagggcag	attcgtgttc	tccttgga	cctccgtgtc	caccgcctac	240
ctgcagatct	ccagccctgaa	ggccgaggat	accgccgtgt	actactgcgc	ccggaacccc	300
ccttactact	acggcaccaa	caacgccgag	gccatggact	attggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctct					375

<210> 727

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 727

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

85	90	95	
Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met			
100	105	110	
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser			
130	135	140	
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys			
195	200	205	
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu			
210	215	220	
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu			
225	230	235	240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
245	250	255	
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
260	265	270	
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
275	280	285	
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr			
290	295	300	
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
305	310	315	320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser			
325	330	335	

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly
450

<210> 728

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 728

caggtgcagc tggatgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac cggcgctag tgtgaaagtc 60
agctgtaaag ctatggctt caccctgact aactacggga tgaactgggt cggccaggcc 120
ccaggtaag gcctcgagt gatgggctgg attaacaccg acaccggcga gcctacctac 180

gccgacgact ttaagggcag attcgtgttt agcctggaca ctatgtgtc taccgcctac 240
ctgcagatct ctacgtgaa ggccgaggac accgcgtct actactgcgc tagaaacccc 300
ccctactact acggcactaa caacgccgag gctatggact actgggtca aggcactacc 360
gtgaccgtgt ctacgctag cactaagggc cgtccgtgt tccccctggc acctttagc 420
cggagcacta gcgaatccac cgctgccctc ggctgcctgg tcaaggatta cttcccgag 480

cccgtgaccg tgcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gagtgacac cttccccgct 540
 gtgctgcaga gtcctgggct gtactcgtg tcgtcgggtg tcacggtgcc ttcatttagc 600

 ctgggtacca agacctacac ttgcaactg gaccacaagc cttccaacac taaggtggac 660
 aagcgcgtcg aatcgaagta cggcccaccg tgcccgcctt gtcccgcgcc ggagttcctc 720
 ggcggtccct cggctcttct gtcccaccg aagcccaagg acactttgat gatttcccgc 780
 acccctgaag tgacatgcgt ggtcgtggac gtgtcacagg aagatccgga ggtgcagttc 840
 aattggtacg tggatggcgt cgaggtgcac aagccaaaa ccaagccgag ggaggagcag 900
 ttcaactcca cttaccgctg cgtgtccgtg ctgacggtgc tgcatcagga ctggctgaac 960
 gggaaggagt acaagtgcaa agtgtccaac aagggacttc ctactcaat cgaaaagacc 1020

 atctcgaag ccaagggaca gccccgggaa cccaagtgt atacctgcc accgagccag 1080
 gaagaaatga ctaagaacca agtctcattg acttgcttg tgaagggtt ctaccatcg 1140
 gatatcgccg tggatggga gtccaacggc cagccgaaa acaactaca gaccaccct 1200
 ccggtgctgg actcagacgg atccttcttc ctctactgc ggctgaccgt ggataagagc 1260
 agatggcagg agggaaatgt gttcagctgt tctgtgatgc atgaagcct gcacaaccac 1320
 tacactcaga agtccctgtc cctctccctg gga 1353

 <210> 729
 <211> 1353
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 729
 caggtgcagc tggatgcagc tggcggcga gtgaagaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60
 tctgcaagg cctctggtt caccctgacc aactacggca tgaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacaccg acaccggcga gcctacctac 180
 gccgacgact tcaaggcag attcgtgttc tccctggaca cctccgtgtc caccgcctac 240
 ctgcagatct ccagcctgaa ggccgaggat accgccgtgt actactgcgc ccggaacccc 300
 cttactact acggcaccaa caacgccgag gccatggact attggggcca gggcaccacc 360

 gtgaccgtgt cctctgcttc taccaagggg ccagcgtgt tccccctggc cccctgctec 420
 agaagcacca gcgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

cccgtgaccg tgccttgga cagcggagcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc 540
gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600
ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagagggtgg agagcaagta cggcccccct tccccccct gccagcccc cgagttcctg 720
ggcggaccca gcgtgttctt gttccccccc aagccaagg acacctgat gatcagcaga 780

acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggac gtgtcccagg aggaccccga ggtccagttc 840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacccaaga ccaagcccag agaggagcag 900
tttaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960
ggcaaagagt acaagtgtaa ggtctccaac aagggcctgc caagcagcat cgaaaagacc 1020
atcagcaagg ccaagggcca gcctagagag ccccaggtct acacctgcc acccagccaa 1080
gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggttt ctaccaagc 1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccagga acaactacaa gaccaccccc 1200

ccagtgtgg acagcgacgg cagcttcttc ctgtacagca ggctgaccgt ggacaagtcc 1260
agatggcagg agggcaacgt ctttagctgc tccgtgatgc acgagccct gcacaaccac 1320
tacaccaga agagcctgag cctgtccctg ggc 1353

<210> 730

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 730

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 731

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 731

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctactac actagcaccc tgcacctggg aatccccct 180

aggttttagcg gtagcggcta cggcaccgac ttcacctga ctattaacaa tatcgagtca 240

gaggacgccg cctactactt ctgtcagcag tactataacc tgccttgga cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 732

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 732

gacatccaga tgaccacgac cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg cateccccct 180

agattctccg gctctggcta cggcaccgac ttcacctga ccatcaacaa catcgagtcc 240

gaggacgccg cctactactt ctgccagcag tactacaacc tgccttgga cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g

321

<210> 733

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 733

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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 734

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 734

gatattcaga tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta gctctagtca ggatatctct aactacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggtaaagccc ctaagctgct gatctactac actagcaccc tgcacctggg aatccccct 180

aggttttagcg gtagcggcta cggcacccgac ttcacctga ctattaacaa tatcgagtca 240

gaggacgccg cctactactt ctgtcagcag tactataacc tgccttgga cttcgggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcacccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 735

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 735

gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60
atcacctgtt cctccagcca ggacatctcc aactacctga actggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaccc tgcacctggg catccccct 180

agattctccg gctctggcta cggcaccgac ttcacctga ccatcaaca catcgagtcc 240
gaggacgccg cctactactt ctgccagcag tactacaacc tgccttgac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaatcaa gcgtacgggtg gccgtccca gcgtgttcat cttccccca 360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
cccaggagg ccaagtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgct gtgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 736
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 736
aattacggga tgaac 15

<210> 737
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 737

aactacggca tgaac 15

<210> 738
<211> 51
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 738

tggattaaca ccgacaccgg ggagcctacc tacgcggacg atttcaaggg a 51

<210> 739

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 739

tggatcaaca ccgacaccgg cgagcctacc tacgccgacg acttcaaggg c 51

<210> 740

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 740

aaccgcacct actactacgg aaccaacaac gccgaagcca tggactac 48

<210> 741

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 741

aacccccctt actactacgg caccaacaac gccgaggcca tggactat 48

<210> 742
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 742
 ggattcaccc tcaccaatta c 21
 <210> 743
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 743
 ggcttcaccc tgaccaacta c 21
 <210> 744
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 744
 aacaccgaca ccggggag 18
 <210> 745
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 745

aacaccgaca ccggcgag

18

<210> 746

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 746

agctctagtc aggatatctc taactacctg aac

33

<210> 747

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 747

tcctccagcc aggacatctc caactacctg aac

33

<210> 748

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 748

tacactagca ccctgcacct g

21

<210> 749

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 749

tacacctcca ccctgcacct g

21

<210> 750

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 750

cagcagtact ataacctgcc ctggacc

27

<210> 751

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 751

cagcagtact acaacctgcc ctggacc

27

<210> 752

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 752

agtcaggata tctctaacta c

21

<210> 753

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 753

agccaggaca tctccaacta c 21

<210> 754
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 754

tacactagc 9

<210> 755
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 755

tacacctcc 9

<210> 756
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 756
tactataacc tgccttgg 18
<210> 757
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 757

tactacaacc tgccttgg 18
<210> 758
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 758
aactacggga tgaac 15
<210> 759
<211> 51
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 759

tggattaaca ccgacaccgg cgagcctacc tacgccgacg actttaaggg c 51
<210> 760
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 760

aacccccct actactacgg cactaacaac gccgaggcta tggactac

48

<210> 761

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 761

ggcttcaccc tgactaacta c

21

<210> 762

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 762

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Phe Gly Tyr Ser Asp Tyr Glu Tyr Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115

120

125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130

135

140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145

150

155

160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165

170

175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180

185

190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195

200

205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210

215

220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro Glu

260

265

270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275

280

285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 763

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 763

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

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

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

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

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

65				70				75				80			
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Leu
85				90				95							
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
100				105				110							
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
115				120				125							
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
130				135				140							
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145				150				155				160			
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
165				170				175							
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
180				185				190							
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
195				200				205							
Phe Asn Arg Gly Glu Cys															
210															
<210> 764															
<211> 446															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><221> source															
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"															
<400> 764															
Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln
1				5				10				15			
Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ala	Tyr
20				25				30							

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

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

435 440 445

<210> 765

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 765

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

1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

<210> 766

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 766

Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 767

<400> 767

000

<210> 768

<400> 768

000

<210> 769

<400> 769

000

<210> 770

<400> 770

000

<210> 771

<400> 771

000

<210> 772

<400> 772

000

<210> 773

<400> 773

000

<210> 774

<400> 774

000

<210> 775

<400> 775

000

<210> 776

<400> 776

000

<210> 777

<400> 777

000

<210> 778

<400> 778

000

<210> 779

<400> 779

000

<210> 780

<400> 780

000

<210> 781

<400> 781

000

<210> 782

<400> 782

000

<210> 783

<400> 783

000

<210> 784

<400> 784

000

<210> 785

<400> 785

000

<210> 786

<400> 786

000

<210> 787

<400> 787

000

<210> 788

<400> 788

000

<210> 789

<400> 789

000

<210> 790

<400> 790

000

<210>

> 791

<400> 791

000

<210> 792

<400> 792

000

<210> 793

<400> 793

000

<210> 794

<400> 794

000

<210> 795

<400> 795

000

<210> 796

<400> 796

000

<210> 797

<400> 797

000

<210> 798

<400> 798

000

<210> 799

<400> 799

000

<210> 800
 <400> 800
 000
 <210> 801
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 801
 Ser Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 802
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 802
 Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 803
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 803

Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr

1 5

<210> 804

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 804

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 805

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 805

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 806

<211>

> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 806

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 Ser Tyr

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 807

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 807

caggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac cgggtcttag cgtgaaagtt 60
 tcttgtaaag ctagtggcta caccttcaact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120
 ccagggcaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180
 aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
 ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggccactaccg tgaccgtgtc tagc 354

<210> 808

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 808

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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

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

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 809

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 809

caggtgcagc tggcgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggtcttag cgtgaaagtt 60

tcttgtaaag ctagtggcta caccttcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120

ccagggaag gcctcgagtg gatggcgat atctacccg ggaacggcga cactagttat 180

aatcagaagt ttaaggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat 240

atggaactga gtccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctggggtaa ggactaccg tgaccgtgtc tagcgctagc 360

actaaggcc cgtccgtgtt cccctggca cctttagcc ggagcactag cgaatccacc 420

gtgccctcg gtcgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctcgg agtgacacc ttccccctg tgctgcagag ctccgggctg 540

tactcgctgt cgtcgggtgt cagggtgct tcatctagcc tgggtacaa gacctacact 600

tgcaactgg accacaagcc ttcaacact aagggtgaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gccgccttg tcccgcgcg gatttctcg gcggtccctc ggtctttctg 720

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780

gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840

gaggtgcaca acgcaaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960

gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caaggacag 1020

ccccgggaac cccaagtgt taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

gtctcattga ctgacctgt gaagggttc taccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agccgaaaa caactacaag accaccctc cgggtctgga ctgagacgga 1200

tccttcttcc tctactcgg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact aactcagaa gtccctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 810

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 810

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

1 5 10 15

<210> 811

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 811

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5

<210> 812

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 812

Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr

1 5

<210> 813

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 813

Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu

1 5 10

<210> 814

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 814

Ala Ala Ser

1

<210> 815

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 815

Ser Arg Lys Asp Pro Ser

1 5

<210> 816

<211> 111

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 816

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

<210> 817

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 817

gtatttcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60
atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggat 120
cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg cgcctctaa cgtggaatca 180
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggg agtggcaccg acttcaccct gactatctct 240
agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggctcgagatt aag 333

<210> 818

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 818

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val 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 Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 819

<211> 654

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 819

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60
atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggat 120
cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggg agtggcaccg acttaccct gactatctct 240
agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgtcc cagcgtgttc 360
atcttcccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420
aacaacttct acccccgga ggccaagggt cagtgggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480
ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540
agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600
accaccagg gcctgtccag ccccgtagc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 820

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 820

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

1 5 10 15

Gly

<210> 821

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 821

Tyr Pro Gly Gln Gly Asp

1 5

<210> 822

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 822

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 823

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 823

caggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac cggcgctag tgtgaaagtt 60
agctgtaaag ctatgggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc 120
ccaggtaag gcctcgagtg gatcgcgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat 180
aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat 240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
ggagccttcc caatggacta ctggggtaaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354

<210> 824

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 824

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

340 345 350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

405 410 415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440
<210> 825
<211> 1332
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 825
caggtgcagc tggcgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60

agctgtaaag ctatggccta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc 120
ccaggtaag gcctcgagt gatcgccgat atctaccccg gtcaaggcga cacttctat 180
aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat 240
atggaactga gticcctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
ggagccttcc caatggacta ctgggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360
actaagggcc cgtccgtgtt cccctggca cctttagacc ggagcactag cgaatccacc 420
gtcgcctcg gctgcctggt caaggattac ttcccggagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttcccgtg tgctgcagag ctccgggctg 540
tactcgtgt cgtcgggtgt cacggtgcct tcatttagcc tgggtaccaa gacctacact 600
tgcaactgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660

ggcccaccgt gcccgcccttg tcccgcgccg gagttccctcg gcggtcacctc ggtctttctg 720
 ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccga cccctgaagt gacatgcgtg 780
 gtctggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840
 gaggtgcaca acgccaacaa caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900

gtgtccgtgc tgacggtgct gcatcaggac tggtgaacg ggaaggagta caagtgcaaa 960
 gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caaggacag 1020
 ccccggaac cccaagtgtg taccctgcc cccgagccagg aagaaatgac taagaacaa 1080
 gtctcattga cttgccttgt gaagggttc taccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140
 tccaacggcc agccgaaaa caactacaag accaccctc cggctgctgga ctcagacgga 1200
 tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260
 ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtcctgtcc 1320

ctctccctgg ga 1332

<210> 826

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 826

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 Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala 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 80

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

85

90

95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 827

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 827

gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact 60

attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggat 120

cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180

ggcgtgcccc ataggttttag cggtagcggg agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gaggcactaa ggctcgagatt aag 333

<210> 828

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 828

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 Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

20

25

30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala 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 80

 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
 85 90 95
 Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 829

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 829

gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcggtctact	60
attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggat	120
cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca	180

ggcgtgcccg ataggttttag cggtagcggg agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240

agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300

accttcggcg gagggactaa ggctcagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360

atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccgga ggccaagggt cagtgggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600

accaccagg gcctgtccag ccccgtagc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 830

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 830

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala

<210> 831

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 831

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 832

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 832

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

1 5 10 15

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

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

35 40 45
Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Lys Lys Tyr Tyr Val Gly Pro Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120

<210> 833

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 833

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

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

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

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

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

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

85

90

95

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

100

105

110

Lys

<210> 834

<400> 834

000

<210> 835

<400> 835

000

<210> 836

<400> 836

000

<210> 837

<400> 837

000

<210> 838

<400> 838

000

<210> 839

<400> 839

000

<210> 840

<400> 840

000

<210> 841

<400> 841

000

<210> 842

<400> 842

000

<210> 843

<400> 843

000

<210> 844

<400> 844

000

<210> 845

<400> 845

000

<210> 846

<400> 846

000

<210> 847

<400> 847

000

<210> 848

<400> 848

000

<210> 849

<400> 849

000

<210> 850

<400> 850

000

<210> 851

<400> 851

000

<210> 852

<400> 852

000

<210> 853

<400> 853

000

<210> 854

<400> 854

000

<210> 855

<400> 855

000

<210> 856

<400> 856

000

<210> 857

<400> 857

000

<210> 858

<400> 858

000

<210> 859

<400> 859

000

<210> 860

<400> 860

000

<210> 861

<400> 861

000

<210> 862

<400> 862

000

<210> 863

<400

> 863

000

<210> 864

<400> 864

000

<210> 865

<400> 865

000

<210> 866

<400> 866

000

<210> 867

<400> 867

000

<210> 868

<400> 868

000

<210> 869

<400> 869

000

<210> 870

<400> 870

000

<210> 871

<400> 871

000

<210> 872

<400> 872

000

<210> 873

<400> 873

000

<210> 874

<400> 874

000

<210> 875

<400> 875

000

<210> 876

<400> 876

000

<210> 877

<400> 877

000

<210> 878

<400> 878

000

<210> 879

<400> 879

000

<210> 880

<400> 880

000

<210> 881

<400> 881

000

<210> 882

<400> 882

000

<210> 883

<400> 883

000

<210> 884

<400> 884

000

<210> 885

<400> 885

000

<210> 886

<400> 886

000

<210> 887

<400> 887

000

<210> 888

<400> 888

000

<210> 889

<400> 889

000

<210> 890

<400> 890

000

<210> 891

<400> 891

000

<210> 892

<400> 892

000

<210> 893

<400> 893

000

<210> 894

<400> 894

000

<210> 895

<400> 895

000

<210> 896

<400> 896

000

<210> 897

<400> 897

000

<210> 898

<400> 898

000

<210> 899

<400> 899

000

<210> 900

<400> 900

000

<210> 901

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 901

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Met

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Ala Tyr Gly His Asp Gly Gly Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 902

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 902

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

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

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

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

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

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

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

<210> 903

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 903

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

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

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

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Met
50 55 60

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

65	70	75	80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
	85	90	95
Arg His Ala Tyr Gly His Asp Gly Gly Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
	115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala			
	130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
	145	150	155
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
	165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
	180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His			
	195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys			
	210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
	225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
	260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
	275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
	290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
	305	310	315
			320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 904

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 904

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

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

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

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 905

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 905

gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagt ccggcggctc tctgagactg

60

tcttgcgctg cctccggtt ctcctgtcc tcttacggcg tggactgggt gcgacaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgggagt atctggggcg gaggcggcac ctactacgcc 180

tcttcctga tgggcegggt caccatctcc cgggacaact ccaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag acacgcctac 300

ggccacgacg gcggcttcgc catggattat tggggccagg gcaccctggt gacagtgtcc 360

tcc 363

<210> 906

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 906

gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtctgtgt ctcgccgga gagagccacc 60

ctgagctgca gagcctccga gtccgtgtcc tccaacgtgg cctggatatca gcagagacct 120

ggtcaggccc ctcggtgtgt gatctacggc gcctctaacc gggccaccgg catcctgcc 180

agattctccg gtcccgccag cggcaccgac ttaccctga ccatctccg gctggaaccc 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgcggccag tcctactcat accccttcac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 907

<211

> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 907

gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagt ccggcggctc tctgagactg 60

tcttgcgctg cctccggtt ctcctgtcc tcttacggcg tggactgggt gcgacaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgggagt atctggggcg gaggcggcac ctactacgcc 180

tcttcctga tgggcegggt caccatctcc cgggacaact ccaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag acacgcctac 300

ggccacgacg gcggcttcgc catggattat tggggccagg gcaccctggt gacagtgtcc 360

tccgctagca ccaagggccc aagtgtgttt cccctggccc ccagcagcaa gtctacttcc 420

ggcggaaactg ctgccctggg ttgcctgggtg aaggactact tccccgagcc cgtgacagtg 480

tcctggaact ctggggctct gacttccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggtg acagtgcctt ccagctctct gggaaccag 600

acctatatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagtggag 660

cccaagagct gcgacaagac ccacacctgc cccccctgcc cagctccaga actgctggga 720

gggccttccg tgttccgttt ccccccaag cccaaggaca cctgatgat cagcaggacc 780

cccaggtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg acccagaggt gaagttcaac 840

tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaaagaca agcccagaga ggagcagtac 900

aacagcacct acaggggtgt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960

aaagaataca agtgcaaagt ctccaacaag gccctgccag cccaatcga aaagacaatc 1020

agcaaggcca agggccagcc acgggagccc caggtgtaca cctgcccc cagccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggcttcta cccagcgat 1140

atgccctgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccca 1200

gtgttgga ggcagggcag cttcttcttg tacagcaagc tgaccgtgga caagtccagg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcag aggcctgca caaccactac 1320

accagaagt cctgagcct gagccccggc aag 1353

<210> 908

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 908

gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtctgtgt ctcccggcga gagagecacc 60

ctgagctgca gagcctccga gtccgtgtcc tccaacgtgg cctggtatca gcagagacct 120

ggtcaggccc ctcggtgct gatctacggc gcctctaacc gggccaccgg catccctgcc 180

agattctccg gtccggcag cggcaccgac ttaccctga ccatctccg gctggaaccc 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgcggccag tcctactcat accccttcac cttcggccag 300
 ggaccaagc tggaaatcaa gcgtacgtg gccgtccca gcgtgttcac cttcccccc 360
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgaggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 909

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 909

Ser Tyr Gly Val Asp

1 5

<210> 910

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 910

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

1 5

<210> 911

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 911

Val Ile Trp Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Met Gly

1 5 10 15

<210> 912

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 912

Trp Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 913

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 913

His Ala Tyr Gly His Asp Gly Gly Phe Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 914

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 914

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ser Asn Val Ala

1 5 10

<210> 915

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 915

Ser Glu Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 916

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 916

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 917

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 917

Gly Ala Ser

1

<210> 918

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 918

Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 919

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 919

Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe

1 5

<210> 920

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 920

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 921

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 921

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

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

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

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

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

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

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

<210> 922

<400> 922

000

<210> 923

<400> 923

000

<210> 924

<400> 924

000

<210> 925

<400> 925

000

<210> 926

<400> 926

000

<210

> 927

<400> 927

000

<210> 928

<400> 928

000

<210> 929

<400> 929

000

<210> 930

<400> 930

000

<210> 931

<400> 931

000

<210> 932

<400> 932

000

<210> 933

<400> 933

000

<210> 934

<400> 934

000

<210> 935

<400> 935

000

<210> 936

<400> 936

000

<210> 937

<400> 937

000

<210> 938

<400> 938

000

<210> 939

<400> 939

000

<210> 940

<400> 940

000

<210> 941

<400> 941

000

<210> 942

<400> 942

000

<210> 943

<400> 943

000

<210> 944

<400> 944

000

<210> 945

<400> 945
000
<210> 946
<400> 946
000
<210> 947
<400> 947
000
<210> 948
<400> 948
000
<210> 949
<400> 949
000
<210> 950
<400> 950
000
<210> 951
<400> 951
000
<210> 952
<400> 952
000
<210> 953
<400> 953
000
<210> 954
<400> 954
000
<210> 955
<400> 955
000
<210> 956
<400> 956
000
<210> 957

<400> 957
000
<210> 958
<400> 958
000
<210> 959
<400> 959
000
<210> 960
<400> 960
000
<210> 961
<400
> 961
000
<210> 962
<400> 962
000
<210> 963
<400> 963
000
<210> 964
<400> 964
000
<210> 965
<400> 965
000
<210> 966
<400> 966
000
<210> 967
<400> 967
000
<210> 968
<400> 968

000

<210> 969

<400> 969

000

<210> 970

<400> 970

000

<210> 971

<400> 971

000

<210> 972

<400> 972

000

<210> 973

<400> 973

000

<210> 974

<400> 974

000

<210> 975

<400> 975

000

<210> 976

<400> 976

000

<210> 977

<400> 977

000

<210> 978

<400> 978

000

<210> 979

<400> 979

000

<210> 980

<400> 980

000

<210> 981

<400> 981

000

<210> 982

<400> 982

000

<210> 983

<400> 983

000

<210> 984

<400> 984

000

<210> 985

<400> 985

000

<210> 986

<400> 986

000

<210> 987

<400> 987

000

<210> 988

<400> 988

000

<210> 989

<400> 989

000

<210> 990

<400> 990

000

<210> 991

<400> 991

000

<210> 992

<400> 992

000

<210> 993

<400> 993

000

<210> 994

<400> 994

000

<210> 995

<400> 995

000

<210> 996

<400> 996

000

<210> 997

<400> 997

000

<210> 998

<400> 998

000

<210> 999

<400> 999

000

<210> 1000

<400> 1000

000

<210> 1001

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1001

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1

5

10

15

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

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 1002

<211> 170

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1002

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr

130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser

145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly

165 170

<210> 1003

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1003

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asp Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 1004

<211> 297

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1004

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

145 150 155 160

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

165 170 175

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
180 185 190
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
195 200 205
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
210 215 220
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
225 230 235 240
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
245 250 255
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
260 265 270
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
275 280 285
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 1005

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> VARIANT

<222> (93)..(93)

<223> /replace="Lys"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (93)..(93)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 1005

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 1006

<211> 77

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1006

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro

65 70 75