(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월11일
(11) 등록번호 10-2645073
(24) 등록일자 2024년03월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2019-7018264
(22) 출원일자(국제) 2017년12월06일
심사청구일자 2020년12월01일
(85) 번역문제출일자 2019년06월25일
(65) 공개번호 10-2019-0090392
(43) 공개일자 2019년08월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/064855
(87) 국제공개번호 WO 2018/106776
국제공개일자 2018년06월14일
(30) 우선권주장
62/431,183 2016년12월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
J Biol Chem, 290(7):4059-4074(2015)*
WO2014100600 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
에이씨 이뮨 에스에이
스위스, 체하-1015 라우산느, 빌딩 비, 이피에프엘 이노베이션 파크
(72) 발명자
아돌프손, 오스카
스위스 1015 라우산느 빌딩 비 이피에프엘 이노베이션 파크
와일드스미스, 크리스틴 루쓰
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 디엔에이 웨이 1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

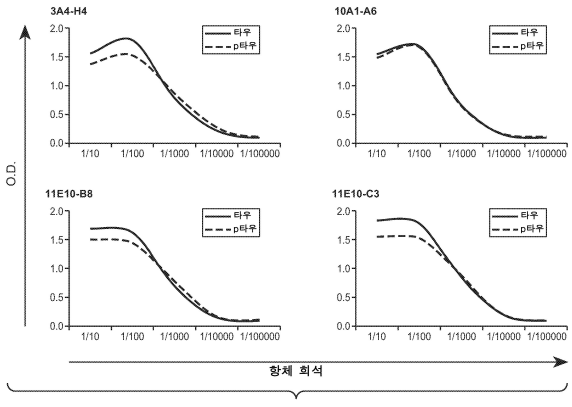
전체 청구항 수 : 총 31 항 심사관 : 정지혜

(54) 발명의 명칭 **항-타우 항체 및 이의 이용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 항-타우 항체 및 이를 사용하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
G01N 33/6896 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/567 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)
G01N 2333/435 (2013.01)
(72) 발명자
반 데르 버그, 마르셀
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 디 엔에이 웨이 1
무스, 안드레아스
스위스 1015 라우산느 빌딩 비 이피에프엘 이노베이션 파크

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 인간 타우에 결합하는 단리된 단클론성 항체:

서열 번호: 605의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 606의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 607의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 608의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 609의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 610의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기를 포함하는 단리된 항체:

a) 서열 번호: 603의 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH),

b) 서열 번호: 604의 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL), 또는

c) 서열 번호 : 603과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 : 604와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 VL.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기를 포함하는 단리된 항체:

a) 서열 번호: 603의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH),

b) 서열 번호: 604의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL), 또는

c) 서열 번호: 603의 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호: 604의 서열을 포함하는 VL.

청구항 4

제1항에 있어서, 마우스, 인간화 또는 키메라 항체인 단리된 항체.

청구항 5

제1항에 있어서, IgG1 또는 IgG4 항체인 단리된 항체.

청구항 6

제5항에 있어서, IgG4 항체인 단리된 항체.

청구항 7

제1항에 있어서, 항체 단편인 단리된 항체.

청구항 8

제1항에 있어서, 모노머성 타우, 인산화된 타우, 비-인산화된 타우, 및 올리고머성 타우 각각에 400 nM 미만, 100 nM 미만, 75 nM 미만, 또는 50 nM 미만의 K_D로 결합하는 단리된 항체.

청구항 9

제1항에 있어서, 시노몰구스 원숭이 타우에 결합하는 단리된 항체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체를 암호화하는 단리된 핵산.

청구항 11

제10항의 핵산을 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 12

제11항의 단리된 숙주 세포를 항체의 생성에 적합한 조건 하에서 배양하는 단계

를 포함하는, 항체를 제조하는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 단리된 항체 및

제2 치료제

를 포함하는 면역콘주게이트.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체 및

검출가능한 표지

를 포함하는 표지된 항체.

청구항 15

샘플과 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체를 접촉시키는 단계

를 포함하는, 신경섬유 엉킴(neurofibrillary tangles), 신경망실(neuropil threads), 또는 이영양성 신경염(dystrophic neuritis)을 검출하는 방법.

청구항 16

샘플과 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체를 접촉시키는 단계

를 포함하는, 샘플 중의 타우를 검출하는 방법.

청구항 17

검출 항-타우 항체에 의해, 대상체로부터의 샘플 중에서 타우를 검출하는 단계

를 포함하며, 상기 검출 항-타우 항체는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체인 것인, 대상체가 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료에 반응할 지 여부를 예측하는데 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 샘플 중에서 검출된 타우의 수준이 타우의 대조 수준을 초과하는 경우, 상기 대상체가 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료에 반응할 것으로 예측되는 것인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 치료적인 항-타우 항체가 성숙한 인간 타우의 아미노산 2-24 내의 에피토프에 결합하는 것인 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 검출 항-타우 항체가 타우에 대한 결합에 대해 상기 치료적인 항-타우 항체와 경쟁하지

않는 것인 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 상기 샘플이 뇌척수액 샘플 또는 혈액 샘플인 방법.

청구항 22

검출 항-타우 항체에 의해, 대상체로부터의 샘플 중에서 타우를 검출하는 단계

를 포함하며, 상기 검출 항-타우 항체는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체인 것인, 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료에 대해 환자를 선별하는데 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 샘플 중에서 검출된 타우의 수준이 타우의 대조 수준을 초과하는 경우, 상기 대상체가 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료를 위해 선별되는 것인 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 치료적인 항-타우 항체가 성숙한 인간 타우의 아미노산 2-24 내의 에피토프에 결합하는 것인 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, 상기 검출 항-타우 항체가 타우에 대한 결합에 대해 상기 치료적인 항-타우 항체와 경쟁하지 않는 것인 방법.

청구항 26

제22항에 있어서, 상기 샘플이 뇌척수액 샘플 또는 혈액 샘플인 방법.

청구항 27

검출 항-타우 항체에 의해, 치료를 받고 있는 대상체로부터의 샘플 중에서 타우를 검출하는 단계

를 포함하며, 상기 검출 항-타우 항체는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체인 것인, 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료를 모니터링하는데 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 치료 동안의 더욱 이른 시기 또는 치료 개시의 이전에 대상체로부터 채취한 제1 샘플 중의 타우의 수준에 비하여, 치료 동안의 더욱 늦은 시기에 대상체로부터 채취한 제2 샘플 중의 타우의 증가가, 상기 치료가 효과적임을 나타내는 것인 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 치료적인 항-타우 항체가 성숙한 인간 타우의 아미노산 2-24 내의 에피토프에 결합하는 것인 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 검출 항-타우 항체가 타우에 대한 결합에 대해 상기 치료적인 항-타우 항체와 경쟁하지 않는 것인 방법.

청구항 31

제27항에 있어서, 상기 샘플이 뇌척수액 샘플 또는 혈액 샘플인 방법.

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 교차참조**

[0002] 본 출원은, 이의 전문이 임의의 목적을 위하여 본원에 참고로 포함된, 2016년 12월 7일 금요일 출원된 미국 가특허원 제62/431,183호에 대한 우선권의 이점을 청구한다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 항-타우(Tau) 항체 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 신경섬유 엉킴(neurofibrillary tangles) 및 신경망실(neurophil threads) (NT)은 알츠하이머 질환 (AD)의 주요 신경병리적 특질이다. NT는 인산화를 포함한 번역후 변형을 경험하고 있고 과인산화된 타우 이형태체의 응집에 의해 개발되고 있는 미세소관-연관된 타우 단백질로 구성된다. AD는 많은 신경퇴행성 타우병증, 특히 특정 유형의 전두측두 치매 (FTD)와 상기 병리학을 공유한다. 타우 단백질은 AD 및 연관된 신경퇴행성 타우병증의 인지 소멸에서 주요 작용 인자인 것처럼 보인다.

[0006] 타우 단백질을 표적하는 치료 접근법은 부족하고 타우의 인산화를 병리적 수준으로 증가시킨다고 생각되는 키나제의 억제제, 및 과인산화된 타우 단백질의 세포질 응집의 차단하는 화합물을 주로 포함한다. 이들 접근법은 특이성 및 효능의 다양한 결점을 경험한다. 신경퇴행성 장애를 유발한다고 공지되거나 추정되는 병리적 단백질 이형태체를 표적하는 추가의 치료제가 필요하다.

발명의 내용

[0007] **본 발명의 개요**

[0008] 본 발명은 항-타우 항체 및 이를 사용하는 방법을 제공한다.

[0009] 일부 구현예에서, 인간 타우에 결합하는 단리된 항체가 제공되고, 여기에서 항체는 모노머성 타우, 올리고머성 타우, 비-인산화된 타우, 및 인산화된 타우에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 2 내지 24 내의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 단클론성 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 인간, 인간화된, 또는 키메라 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 타우에 결합하는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 인간 타우는 서열 번호: 2의 서열을 포함한다.

[0010] 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:

[0011] a) 서열 번호: 605의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 606의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 607의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 또는

[0012] b) 서열 번호: 613의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 614의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 615의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0013] c) 서열 번호: 621의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 622의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 623의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0014] d) 서열 번호: 629의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 630의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 631의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0015] e) 서열 번호: 637의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 638의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 639의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0016] f) 서열 번호: 645의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 646의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 647의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0017] g) 서열 번호: 653의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 654의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 655의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0018] h) 서열 번호: 661의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 662의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 663의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0019] i) 서열 번호: 669의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 670의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 671의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0020] j)서열 번호: 677의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 678의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 679의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0021] k) 서열 번호: 685의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 686의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 687의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 또는

[0022] l) 서열 번호: 693의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 694의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 695의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0023] 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:

[0024] a) 서열 번호: 608의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 609의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 610의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0025] b) 서열 번호: 616의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 617의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 618의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0026] c) 서열 번호: 624의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 625의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 626의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0027] d) 서열 번호: 632의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 633의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 634의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0028] e) 서열 번호: 640의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 641의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 642의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0029] f) 서열 번호: 648의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 649의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 650의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0030] g) 서열 번호: 656의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 657의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 658의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0031] h) 서열 번호: 664의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 665의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 666의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0032] i) 서열 번호: 672의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 673의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 674의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0033] j) 서열 번호: 680의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 681의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 682의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0034] k) 서열 번호: 688의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 689의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 690의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는

[0035] l) 서열 번호: 696의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 697의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 698의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0036] 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:

[0037] a) 서열 번호: 605의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 606의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 607의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 608의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 609의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 610의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0038] b) 서열 번호: 613의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 614의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 615의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 616의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 617의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 618의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0039] c) 서열 번호: 621의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 622의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 623의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 624의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 625의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 626의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0040] d) 서열 번호: 629의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 630의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 631의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 632의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 633의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 634의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0041] e) 서열 번호: 637의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 638의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 639의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 640의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 641의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 642의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는

[0042] f) 서열 번호: 645의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 646의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 647의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 648의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 649의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 650의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0043] g) 서열 번호: 653의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 654의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 655의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 656의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 657의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 658의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0044] h) 서열 번호: 661의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 662의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 663의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 664의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 665의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 666의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0045] i) 서열 번호: 669의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 670의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 671의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 672의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 673의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 674의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0046] j) 서열 번호: 677의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 678의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;

서열 번호: 679의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 680의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 681의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 682의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0047] k) 서열 번호: 685의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 686의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 687의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 688의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 689의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 690의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는

[0048] l) 서열 번호: 693의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 694의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 695의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 696의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 697의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 698의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0049] 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:

[0050] a) 서열 번호: 603과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0051] b) 서열 번호: 604와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0052] c) (a)에서와 같은 VH, 및 (b)에서와 같은 VL;

[0053] d) 서열 번호: 611과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0054] e) 서열 번호: 612와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0055] f) (d)에서와 같은 VH, 및 (e)에서와 같은 VL;

[0056] g) 서열 번호: 619와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0057] h) 서열 번호: 620과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0058] i) (g)에서와 같은 VH, 및 (h)에서와 같은 VL;

[0059] j) 서열 번호: 627과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0060] k) 서열 번호: 628과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0061] l) (j)에서와 같은 VH, 및 (k)에서와 같은 VL;

[0062] m) 서열 번호: 635과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0063] n) 서열 번호: 636과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0064] o) (m)에서와 같은 VH, 및 (n)에서와 같은 VL;

[0065] p) 서열 번호: 643과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0066] q) 서열 번호: 644와 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0067] r) (p)에서와 같은 VH, 및 (q)에서와 같은 VL;

[0068] s) 서열 번호: 651과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0069] t) 서열 번호: 652과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0070] u) (s)에서와 같은 VH 및 (t)에서와 같은 VL;

[0071] v) 서열 번호: 659과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0072] w) 서열 번호: 660과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0073] x) (v)에서와 같은 VH, 및 (w)에서와 같은 VL;

[0074] y) 서열 번호: 667과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0075] z) 서열 번호: 668과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0076] aa) (y)에서와 같은 VH, 및 (z)에서와 같은 VL;

[0077] bb) 서열 번호: 675과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0078] cc) 서열 번호: 676과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0079] dd) (bb)에서와 같은 VH, 및 (cc)에서와 같은 VL;

[0080] ee) 서열 번호: 683과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0081] ff) 서열 번호: 684과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0082] gg) (ee)에서와 같은 VH, 및 (ff)에서와 같은 VL; 또는

[0083] hh) 서열 번호: 691과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0084] ii) 서열 번호: 692과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0085] jj) (hh)에서와 같은 VH, 및 (ii)에서와 같은 VL.

[0086] 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:

[0087] a) 서열 번호: 603의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0088] b) 서열 번호: 604의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0089] c) (a)에서와 같은 VH, 및 (b)에서와 같은 VL;

[0090] d) 서열 번호: 611의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0091] e) 서열 번호: 612의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0092] f) (d)에서와 같은 VH, 및 (e)에서와 같은 VL;

[0093] g) 서열 번호: 619의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0094] h) 서열 번호: 620의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0095] i) (g)에서와 같은 VH, 및 (h)에서와 같은 VL;

[0096] j) 서열 번호: 627의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0097] k) 서열 번호: 628의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0098] l) (j)에서와 같은 VH, 및 (k)에서와 같은 VL;

[0099] m) 서열 번호: 635의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0100] n) 서열 번호: 636의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0101] o) (m)에서와 같은 VH, 및 (n)에서와 같은 VL;

[0102] p) 서열 번호: 643의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0103] q) 서열 번호: 644의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0104] r) (p)에서와 같은 VH, 및 (q)에서와 같은 VL;

[0105] s) 서열 번호: 651의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0106] t) 서열 번호: 652의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0107] u) (s)에서와 같은 VH, 및 (t)에서와 같은 VL

[0108] v) 서열 번호: 659의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0109] w) 서열 번호: 660의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0110] x) (v)에서와 같은 VH, 및 (w)에서와 같은 VL;

[0111] y) 서열 번호: 667의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0112] z) 서열 번호: 668의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0113] aa) (y)에서와 같은 VH, 및 (z)에서와 같은 VL;

[0114] bb) 서열 번호: 675의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0115] cc) 서열 번호: 676의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0116] dd) (bb)에서와 같은 VH, 및 (cc)에서와 같은 VL;

[0117] ee) 서열 번호: 683의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0118] ff) 서열 번호: 684의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0119] gg) (ee)에서와 같은 VH, 및 (ff)에서와 같은 VL; 또는

[0120] hh) 서열 번호: 691의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0121] ii) 서열 번호: 692의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0122] jj) (hh)에서와 같은 VH, 및 (ii)에서와 같은 VL.

[0123] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 605의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 606의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 607의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 608의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 609의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 610의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0124] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 613의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 614의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 615의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 616의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 617의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 618의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0125] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 621의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 622의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 623의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 624의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 625의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 626의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0126] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 629의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 630의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 631의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 632의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 633의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 634의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0127] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 637의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 638의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 639의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 640의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 641의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 642의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다

[0128] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 645의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 646의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 647의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 648의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 649의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 650의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0129] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 653의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 654의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 655의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 656의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 657의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 658의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다

[0130] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 661의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 662의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 663의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 664의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 665의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 666의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다

[0131] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 669의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 670의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 671의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 672의 아미노산 서열을

포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 673의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 674의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0132] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 677의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 678의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 679의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 680의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 681의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 682의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0133] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 685의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 686의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 687의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 688의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 689의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 690의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0134] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 693의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 694의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 695의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 696의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 697의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 698의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0135] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 603의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 604의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0136] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 611의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 612의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0137] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 619의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 620의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0138] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 627의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 628의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0139] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 635의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 636의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0140] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 643의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 644의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0141] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 651의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 652의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0142] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 659의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 660의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0143] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 667의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 668의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0144] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 675의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 676의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0145] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 683의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 684의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0146] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 691의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 692의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0147] 일부 구현예에서, 인간 타우에 결합하는 단리된 항체가 제공되는데, 상기 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 19-33, 19-42, 28-44, 37-44, 37-51, 64-78, 73-87, 91-105, 100-114, 109-123, 118-132, 154-168, 172-177, 190-204, 217-231,397-411, 421-429, 또는 422-429 내의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 인간 타우에 결합하는 단리된 항체가 제공되는데, 상기 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 37-44, 64-78, 73-87, 91-105, 190-204, 421-429, 또는 422-429 내의 에피토프에 결합한다.

[0148] 일부 구현예에서, 인간 타우에 결합하는 단리된 항체가 제공되고, 상기 항체는 모노머성 타우, 인산화된 타우,

비-인산화된 타우, 및 올리고머성 타우에 각각 400 nM 미만, 100 nM 미만, 75 nM 미만, 또는 50 nM 미만의 K_D로 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 시노몰구스 원숭이 타우에 결합한다.

[0149] 일부 구현예에서, 단리된 핵산이 제공되며, 상기 단리된 핵산은 본원에 기술된 항체를 암호화한다. 일부 구현예에서, 숙주세포가 제공되고, 상기 숙주세포는 본원에 기술된 항체를 암호화하는 단리된 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체를 제조하기 위한 방법이 제공되며, 이는 항체의 생성에 적절한 조건 하에서 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다.

[0150] 일부 구현예에서, 면역콘주게이트가 제공되며, 상기 면역콘주게이트는 본원에 기술된 단리된 항체 및 치료제를 포함한다. 일부 구현예에서, 표지된 항체가 제공되며, 이는 본원에 기술된 항체 및 검출가능한 표지를 포함한다.

[0151] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물이 제공되며, 이는 본원에 기술된 단리된 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0152] 일부 구현예에서, 타우 단백질 관련된 질환의 치료 방법이 제공되는데, 이는 타우 단백질 관련 질환을 가진 개체에, 본원에 기술된 항체 또는 본원에 기술된 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 타우 단백질 관련 질환은 타우병증이다. 일부 구현예에서, 타우병증은 신경퇴행성 타우병증이다. 일부 구현예에서, 타우병증은 하기로부터 선택된다: 알츠하이머 질환, 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 파킨슨병, 크로이펠츠-야콥병(Creutzfeldt-Jacob disease), 권투선수 치매(Dementia pugilistica), 다운 증후군, 게르스트만-슈트로이슬러-샤잉커 질환(Gerstmann-Strδussler-Scheinker disease), 봉입체 근염(inclusion-body myositis), 프리온 단백질 뇌 아밀로이드 혈관병증(prion protein cerebral amyloid angiopathy), 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury), 괌의 근위축 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합증(amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Guam), 신경섬유 엉킴을 수반한 비-괌 운동 뉴런 질환(Non-Guamanian motor neuron disease with neurofibrillary tangles), 은친화성 입자 치매(argyrophilic grain dementia), 피질기저 퇴행증(corticobasal degeneration), 석회화를 수반한 미만성 신경섬유 엉킴(diffuse neurofibrillary tangles with calcification), 전두측두엽치매(frontotetemporal dementia), 염색체 17에 연결된 파킨슨증을 수반한 전두측두 치매(frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17), 할레보르덴-스파츠 질환(Hallevorden-Spatz disease), 다계통 위축증(multiple system atrophy), 니만-피크병 유형 C(Niemann-Pick disease type C), 팔리도-폰토-니그랄 변성(Pallido-ponto-nigral degeneration), 피크병(Pick's disease), 진행성 피질하 신경교증(progressive subcortical gliosis), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 아급성 경화 범뇌염(Subacute sclerosing panencephalitis), 신경섬유엉킴 단독 치매(Tangle only dementia) [또는 신경섬유엉킴 우세 치매(tangle predominant dementia)], 뇌염후 파킨슨증(Postencephalitic Parkinsonism), 및 근긴장성 이영양증(Myotonic dystrophy). 일부 구현예에서, 타우병증은 알츠하이머 질환 또는 진행성 핵상 마비이다. 일부 구현예에서, 타우 단백질 관련 질병은 PART [원발성 노화-관련 타우병증(primary age-related Tauopathy)], 신경섬유엉킴 우세 치매, 아급성 경화성 범뇌염 , 만성 외상성 뇌병증 (chronic traumatic encephalopathy, CTE), 구상의 신경교 포함체를 갖는 백질 타우병증(white matter tauopathy with globular glial inclusions), 루이체 치매(Lewy body dementia, LBD), 경도 인지 장애 (MCI), 녹내장(glaucoma), 가족성 영국 치매(familial British dementia), 가족성 덴마크 치매(familiar Danish dementia), 과들루프 파킨슨증(Guadeloupean Parkinsonism), 뇌 철분 축적을 수반하는 신경퇴화(neurodegeneration with brain iron accumulation), SLC9A6-관련 정신 지체(SLC9A6-related mental retardation), 다발성 경화증(multiple sclerosis), HIV-관련 치매, 노년성 심장 아밀로이드증(senile cardiac amyloidosis), 및 헌팅턴병으로부터 선택된다.

[0153] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 본원에 기술된 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 포함하는, 개체에서 인지 기억 수용력의 유지 또는 증가 혹은 기억 손실의 둔화 방법이 제공된다.

[0154] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체 또는 본원에 기술된 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 포함하는, 개체에서 타우 단백질, 비-인산화된 타우 단백질, 인산화된 타우 단백질, 또는 과인산화된 타우 단백질의 수준의 감소 방법이 제공된다.

[0155] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 단리된 항체는 약제로서 사용하기 위해 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 단리된 항체는 개체에서 타우병증 치료에서 사용하기 위해 제공된다. 일부 구현예에서, 타우병증은 신경퇴행성 타우병증이다. 일부 구현예에서, 타우병증은 하기로부터 선택된다: 알츠하이머 질환, 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 크로이펠츠-야콥병, 권투선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만-슈트로이슬러-샤잉커 질환, 봉입체

근염, 프리온 단백질 뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌 손상, 괌의 근위축 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합증, 신경섬유 엉킴을 수반한 비-괌 운동 뉴런 질환, 은친화성 입자 치매, 피질기저 퇴행증, 석회화를 수반한 미만성 신경섬유 엉킴, 전두측두엽 치매, 염색체 17에 연결된 파킨슨증을 수반한 전두측두 치매, 할레보르덴-스파츠 질환, 다계통 위축증, 니만-피크병 유형 C, 팔리도-폰토-니그랄 변성, 피크병, 진행성 피질하 신경교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화 범뇌염, 신경섬유엉킴 단독 치매 (또는 신경섬유엉킴 우세 치매), 뇌염후 파킨슨증, 및 근긴장성 이영양증. 일부 구현예에서, 타우병증은 알츠하이머 질환 또는 진행성 핵상 마비이다. 일부 구현예에서, 타우 단백질 연관 질병은 PART (원발성 노화-관련 타우병증), 신경섬유엉킴 우세 치매, 아급성 경화 범뇌염, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 구상의 신경교 포함체를 갖는 백질 타우병증, 루이체 치매 (LBD), 경도 인지 장애(MCI), 녹내장, 가족성 영국 치매, 가족성 덴마크 치매, 과들루프 파킨슨증, 뇌 철분 축적을 수반한 신경퇴화, SLC9A6-관련 정신 지체, 다발성 경화증, HIV-관련 치매, 노년성 심장 아미로이드증, 및 헌팅턴병으로부터 선택된다.

[0156] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 단리된 항체는 개체에서 인지 기억 수용력의 유지 또는 증가 혹은 기억 손실의 둔화에서 사용하기 위해 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 단리된 항체는 개체에서 타우 단백질, 인산화된 타우 단백질, 비-인산화된 타우 단백질, 또는 과인산화된 타우 단백질의 수준의 감소에서 사용하기 위해 제공된다.

[0157] 일부 구현예에서, 개체에서 타우 단백질 관련 질환의 치료용 약제를 제조하기 위해 본원에 기술된 항체의 용도가 제공된다. 일부 구현예에서, 타우 단백질 관련 질환은 타우병증이다. 일부 구현예에서, 타우병증은 신경퇴행성 타우병증이다. 일부 구현예에서, 타우병증은 하기로부터 선택된다: 알츠하이머 질환, 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 크로이펠츠-야콥병, 권투선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만-슈트로이슬러-샤잉커 질환, 봉입체 근염, 프리온 단백질 뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌 손상, 괌의 근위축 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합증, 신경섬유 엉킴을 수반한 비-괌 운동 뉴런 질환, 은친화성 입자 치매, 피질기저 퇴행증, 석회화를 수반한 미만성 신경섬유 엉킴, 전두측두엽 치매, 염색체 17에 연결된 파킨슨증을 수반한 전두측두 치매, 할레보르덴-스파츠 질환, 다계통 위축증, 니만-피크병 유형 C, 팔리도-폰토-니그랄 변성, 피크병, 진행성 피질하 신경교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화 범뇌염, 신경섬유엉킴 단독 치매 (또는 신경섬유엉킴 우세 치매), 뇌염후 파킨슨증, 및 근긴장성 이영양증. 일부 구현예에서, 타우병증은 알츠하이머 질환 또는 진행성 핵상 마비이다. 일부 구현예에서, 타우 단백질 연관 질병은 PART (원발성 노화-관련 타우병증), 신경섬유엉킴 우세 치매, 아급성 경화 범뇌염, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 구상의 신경교 포함체를 갖는 백질 타우병증, 루이체 치매 (LBD), 경도 인지 장애(MCI), 녹내장, 가족성 영국 치매, 가족성 덴마크 치매, 과들루프 파킨슨증, 뇌 철분 축적을 수반한 신경퇴화, SLC9A6-관련 정신 지체, 다발성 경화증, HIV-관련 치매, 노년성 심장 아미로이드증, 및 헌팅턴병으로부터 선택된다.

[0158] 일부 구현예에서, 개체에서 인지 기억 수용력의 유지 또는 증가 혹은 기억 손실의 둔화용 약제를 제조하기 위해 본원에 기술된 항체의 용도가 제공된다.

[0159] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 방법 또는 용도는 적어도 하나의 추가의 요법과 조합하여 본원에 기술된 항체를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 추가의 요법의 비-제한 예는 신경 약물, 코르티코스테로이드, 항생제, 항바이러스제, 및 다른 치료제를 포함한다. 상기 다른 치료제는, 비제한적으로, 다른 항-타우 항체, 아밀로이드-베타에 대한 항체, 베타-세크레타제 1 ("BACE1")에 대한 항체, 및 베타-세크레타제 1의 억제제를 포함한다.

[0160] 일부 구현예에서, 신경섬유매듭(neurofibrillary tangles), 신경망실(neuropil threads), 또는 이영양성 신경염(dystrophic neuritis)을 검출하는 방법이 제공되는데, 본원에 기재된 항체와 샘플을 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플 내에서 타우를 검출하는 방법이 제공되는데, 본원에 기재된 항체와 샘플을 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0161] 일부 구현예에서, 대상체가 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료에 반응할 것인지 여부를 예측하는 방법이 제공되는데, 검출 항-타우 항체를 갖는 대상체로부터의 샘플 내에서 타우를 검출하느 단계를 포함하되, 상기 검출 항-타우 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 1-15, 10-24, 19-33, 19-42, 28-42, 28-44, 37-44, 또는 37-51 내의 에피토프에 결합한다. 이러한 일부 구현예에서, 샘플 내에서 검출된 타우의 수준이 타우의 대조 수준을 초과하는 경우, 대상체는 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료에 반응할 것으로 예측된다.

[0162] 일부 구현예에서, 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료를 위한 환자를 선별하는 방법이 제공되는데, 검출 항-타우 항체에 의해 피험체로부터의 샘플 내에서 타우를 검출하는 단계를 포함하되, 상기 검출 항-타우 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 1-15, 10-24, 19-33, 19-42, 28-42, 28-44, 37-44, 또는 37-51 내의 에피토프에 결합

한다. 일부 이러한 구현예에서, 샘플 내에서 검출된 타우의 수준이 타우의 대조 수준을 초과하는 경우, 대상체는 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료를 위해 선별된다.

[0163] 일부 구현예에서, 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료를 모니터링하는 방법이 제공되는데, 치료를 받고 있는 대상체로부터의 샘플 내에서 검출 항-타우 항체에 의해 타우를 검출하는 단계를 포함하되, 상기 검출 항-타우 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 1-15, 10-24, 19-33, 19-42, 28-42, 28-44, 37-44, 또는 37-51 내의 에피토프에 결합한다. 일부 이러한 구현예에서, 치료 중의 더 이른 시점에서 또는 치료개시 전에 대상체로부터 채취한 제1 샘플에 비해, 치료 중의 더 늦은 시점에서 대상체로부터 채취한 제2 샘플에서 타우가 증가한 것은, 그 치료가 효과적이라는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 검출 항-타우 항체는 타우에 대한 결합에 있어서 치료적인 항-타우 항체와 경쟁하지 않는다.

[0164] 일부 구현예에서, 치료적인 항-타우 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 2-24 내의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 검출 항-타우 항체는 타우에 대한 결합에 대해 치료적인 항-타우 항체와 경쟁하지 않는다. 일부 구현예에서, 검출 항-타우 항체는 표 4 또는 표 31로부터 선택된 항체이다. 일부 구현예에서, 검출 항-타우 항체는 본원에 제공된 항체이다. 일부 구현예에서, 검출 항-타우 항체는 15C6-A7, 63H3-D8, 123E9-A1, 64B9-F12, 7A11C12, 231G3F10, 63H3-D8, 64B9-F12, 및 72E12-H9로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 검출 항-타우 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 37-44 내의 에피토프에 결합한다.

[0165] 일부 구현예에서, 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료를 위한 환자를 선별하는 방법이 제공되는데, 검출 항-타우 항체에 의해 대상체로부터의 샘플 내에서 타우를 검출하는 단계를 포함하되, 상기 검출 항-타우 항체는 성숙한 인간 타우의 2N 동형체에 결합한다. 일부 구현예에서, 샘플 내에서 탐지된 2N 동형체의 수준이 2N 동형체의 대조 수준을 초과하는 경우, 대상체는 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료를 위해 선별된다. 일부 구현예에서, 2N 동형체가 샘플 내에서 검출되는 경우, 대상체는 치료적인 항-타우 항체에 위한 치료를 위해 선별된다. 일부 구현예에서, 타우병증을 갖는 대사체에서 인지 장애의 진행을 모니터링하는 방법이 제공되는데, 검출 항-타우 항체에 의한, 대상체로부터의 샘플 내에서 타우를 탐지하는 단계를 포함하되, 상기 검출 항-타우 항체는 성숙한 인간 타우의 2N 동형체에 결합한다. 일부 이러한 구현예에서, 성숙한 인간 타우의 2N 동형체의 수준 상승은 인지 장애의 진행을 나타낸다. 일부 구현예에서, 치료적인 항-타우 항체에 의한 치료를 모니터링하는 방법이 제공되는데, 검출 항-타우 항체에 의한, 치료를 받고 있는 대상체로부터의 샘플 내에서 타우를 검출하는 단계를 포함하되, 상기 검출 항체는 성숙한 인간 타우의 2N 동형체에 결합한다. 일부 구현예에서, 성숙한 인간 타우의 2N 동형체 수준의 감소는 치료가 효과적이라는 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 검출 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 64-78, 73-87, 82-96, 91-105, 100-114, 109-123, 118-132, 136-150, 154-168, 163-177, 172-177, 190-204, 421-429, 또는 422-429 내의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 검출 항체는 표 4 또는 표 31로부터 선택된 항체이다. 일부 구현예에서, 검출 항체는 아미노산 73-87, 91-105, 64-78, 190-204, 421-429, 또는 422-429 내의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 검출 항체는 30A1C9, 211G6-B6, 77D1-D2, 71H8-D6, 및 307H3E8로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 검출 항체는 아미노산 64-78 또는 109-123 내의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 검출 항체는 30D12-B5, 49G10-F4, 및 65B1-A2로부터 선택된다.

[0166] 일부 구현예에서, 샘플은 뇌 샘플, 뇌척수액 샘플, 또는 혈액 샘플이다.

도면의 간단한 설명

[0167] 도 1a-f. 과인산화된 타우 (p타우)에 대한 항체의 결합을 ELISA를 이용하는 비-인산화된 타우와 비교하였다. 결과는 광학 밀도 (O.D.)로 표현된다.

도 2a-e. 올리고머성 타우에 항체의 결합은 올리고- 및 모노타우 포획 ELISA를 이용하여 평가되었다. 결과는 광학 밀도 (O.D.)로 표현된다.

도 3. 시험된 3개의 pan타우 항체는 웨스턴 블롯 (WB) 검정을 이용하여 알츠하이머 질환 (AD) 및 매칭된 대조군 공여체로부터 뇌 용해물에서 가용성 타우에 대한 결합을 보여준다. AD 및 대조군 뇌 용해물로부터 단백질 추출물, 및 재조합 인간 타우의 6개 동형체는 3개의 pan타우 항체 (37D3-H9, 94B2-C1, 및 125B11-H3)로 블롯팅된 SDS-PAGE 및 막에서 실행되었다. AD 샘플을 가진 레인(lane)은 AD18, AD24, 및 AD27로서 표지되고, 대조군 샘플을 가진 레인은 C25 및 C21로서 표지된다. 재조합 인간 타우의 6개 동형체로 실행된 레인은 h타우 래더로서 표지된다.

도 4a-c. pan타우 항체는 타우 포획 ELISA를 이용하여 AD 및 매칭된 대조군 공여체로부터 뇌 용해물내 가용성 타우에 결합을 보여준다. 데이터는 3개의 pan타우 항체, 37D3-H9, 94B2-C1, 및 125B11-H3에 대하여 보여진다.

결과는 광학 밀도 (O.D.) (평균 값±SD, N=2)로 표현된다.

도 5. 인간 타우 모노머에 Fab (좌측 패널)로서 및 IgG (우측 패널)로서 37D3-H9 결합을 보여주는 센서그램은 Biacore 칩 표면에 공유결합하였다. 1:1 결합 모델은 적용되어 왔고 오버레이로서 보여진다. x-축은 시간 (단위=초)를 표시한다. y-축은 공명 단위 (RU)를 표시하였다.

도 6. 3.1, 6.3, 12.5, 25, 25, 50 및 100 nM에서 인간 타우 모노머에 t=0 (좌측 패널) 및 t=2 주 (우측 패널) hu37D3-H9.v5 샘플의 결합을 보여주는 오버레이된 센서그램. 1:1 결합 모델은 적용되어 왔고 또한 본 도면에서 보여진다. x-축은 시간 (단위=초)를 표시한다. y-축은 공명 단위 (RU)를 표시하였다.

도 7. 개별적으로 (좌측 패널이 hu37D3-H9.v5를 보여주고 중간 패널이 hu37D3-H9.v5 N28D를 보여준다) 모노머성 타우에 hu37D3-H9.v5 및 hu37D3-H9.v5 N28D의 결합 및 1:1 비 (우측 패널)로 혼합하였다. x-축은 시간 (단위=초)를 표시한다. y-축은 공명 단위 (RU)를 표시하였다.

도 8a-d. 90개의 37D3-H9 변이체의 친화도, 안정성 지수 및 서열이 잠재적인 개선된 안정성을 위하여 스크리닝되었다. 명백하게 하기 위해, 각각의 실험의 초기, 중기 및 말기에 실행된 비-스트레스화 대조군 항체 (hu37D3-H9.v5 hIgG1)로 수득된 값은 표의 모든 부문에서 보여진다.

도 9. 경쇄의 잔기 28 내지 33 (NGNTYF 모티프)의 위치 및 잔기 28 및 33의 상대 위치를 보여주는 37D3-H9 Fv 영역의 구조적 모델. Leu로 hu37D3.v28.A4내 돌연변이된, 잔기 33이 불안정한 Asn-28 잔기 근처에 없는 것을 주목해야 한다. 점선은 잔기 Asn-28과 Tyr-32 사이 수소 결합을 보여준다. 도면은 MOE 소프트웨어 패키지 (화학 컴퓨팅 그룹)을 이용하여 생성되었다.

도 10은 단일 10 mg/kg 정맥내 또는 복강내 주사 이후 마우스내 항-타우 항체 37D3-H9의 약동학을 보여준다.

도 11은 1 mg/kg의 용량으로 단일 IV 볼러스 주사 이후 시노몰구스 원숭이의 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P 및 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE의 약동학을 보여준다.

도 12a-c. 타우 단편에 특정 항-타우 항체의 결합. (A) 타우 단편 1-15, 10-24, 19-33, 28-42, 37-51, 및 46-60으로의 특정 항-타우 항체의 결합이 도시된다. (B) 타우 단편 10-44, 10-24, 2-24, 2-34, 및 전장 타우에 항체 37D3-H9 mIgG2a의 결합. (C) 타우 단편 10-44, 10-24, 2-24, 2-34, 및 전장 타우에 항체 hu37D3-H9.v5 hIgG1의 결합.

도 13a-b. 뉴런-미세아교세포 공동-배양액내 타우 독성에 관한 효과기 기능의 효과. (A) 다양한 항체 및 올리고머성 타우와 접촉된 공동-배양액내 퍼센트 MAP2 단편화. (B) 다양한 항체 및 올리고머성 타우와 접촉된 뉴런 (최상부 패널) 및 뉴런-미세아교세포 공동-배양액 (최하부 패널)의 이미지.

도 14. 항-타우 37D3-H9 WT IgG2a 또는 항-타우 37D3-H9 DANG IgG2 투여된 마우스의 해마에서 p타우212/214 수준.

도 15. 인간 및 시노몰구스 원숭이 타우 서열의 비교. 항체 37D3-H9용 에피토프가 표시된다.

도 16은 단일 10 mg/kg 정맥내 또는 복강내 주사 이후 마우스내 항-타우 항체 94B2-C1의 약동학을 보여준다.

도 17은 단일 10 mg/kg 정맥내 또는 복강내 주사 이후 마우스내 항-타우 항체 125B11-H3의 약동학을 보여준다.

도 18은 hu37D3-H9.v1, hu37D3-H9.v39, hu37D3-H9.v40, 및 hu37D3-H9.v41의 카파 1 경쇄 가변 영역의 정렬을 보여준다.

도 19a-b는 50 mg/kg으로 표시된 항체의 단일 IV 주사 이후 시노몰구스 원숭이의 혈장 항체 농도 (A) 및 CSF 항체 농도 (B)를 보여준다.

도 20은 50 mg/kg으로 표시된 항체의 단일 IV 주사 이후 시노몰구스 원숭이의 혈장 총 타우 농도 및 혈장 항체 농도를 보여준다.

도 21a-d는 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P (A) 및 50 mg/kg으로 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE (B); 뇌의 평균 항체 농도 (C); % 뇌:혈장 항체 농도 (D)의 단일 IV 주사 이후 2일 및 10일에서 시노몰구스 원숭이 뇌의 다양한 영역에서 항체 농도를 보여준다.

도 22a-b는 로그 (A) 및 선형 (B) 척도로 도식화된, 50 mg/kg으로 표시된 항체의 단일 IV 주사 이후 다양한 시점에서 시노몰구스 원숭이 뇌의 항체의 농도를 보여준다.

도 23a-e는 50 mg/kg으로 표시된 항체의 단일 IV 주사 이후 다양한 시점에서 시노몰구스 원숭이의 해마 (A), 소뇌 (B), 전두부 피질 (C), CSF (D), 및 혈장 (E)에서 항체의 농도를 보여준다.

도 24a-b는 50 mg/kg으로 표시된 항체의 단일 IV 주사 이후 시노몰구스 원숭이의 경시적으로 평균 (A) 및 개체 (B) 혈장 총 타우 농도를 보여준다.

도 25는 특정 항체의 타우 0N/1N/2N 동형체 선별성을 나타낸다. 엑손 1 내지 4에 의해 암호화되는 영역을 관통하는 타우의 N-말단 영역에서의 항체 결합은, 인간 타우 동형체를 위한 선택성 또는 이에 대항하는 선택성에 대해 검정되었다. 0N-, 1N-, 및 2N-타우를 이용하여 ELISA를 실시하고, 인간 타우 동형체 결합 선택성을 입증하였다.

도 26은 타우의 N-말단 영역에 결합하는 항체의 에피토프 그룹들을 나타낸다. 항체를 I 내지 V로 나타나는 5개의 그룹들로 나누었고, 에피토프를 잔기 37-51 (그룹 I), 64-78 (그룹 II), 73-87 (그룹 III), 82-96 (그룹 IV), 또는 91-105 (그룹 VI)로 맴핑하였다. 표는 이들 항체가 (+) 및 (-)의 선택성을 갖는 타우 동형체를 구체적으로 나타내었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0168] **I. 정의**

[0169] 본원의 목적을 위해 "수용체 인간 프레임워크"는 아래에 정의된 바와 같은 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 유도된 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크"로부터 유도된" 수용체 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 이것은 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 일부 구현예에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 서열에 있어서 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 동일하다.

[0170] "친화도"는 분자 (*예를 들면*, 항체)의 단일 결합 부위와 그 결합 상대 (예를 들면, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 다르게 명시되지 않으면, 본원에서 사용된 바와 같이, "결합 친화성"은 결합 쌍 (예를 들면, 항체 및 항원)의 구성원 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화성을 언급한다. 그 상대 Y에 대한 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수 (K_D)로 나타낼 수 있다. 친화도는 본원에 기술된 것을 포함하여 당해 분야에서 공지된 공통의 방법으로 측정될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 특정의 구체적이고 예시적인 구현예들이 아래에 기재되어 있다.

[0171] "친화도 성숙" 항체는 항원에 대한 항체의 친화도에 있어서의 개선을 야기하는 변경을 갖지 않는 친계 항체와 비교하여, 하나 이상의 초가변 영역(HVR)에 하나 이상의 변경을 갖는 항체를 나타내며, 이러한 변경은 항원에 대한 항체의 친화도에 있어서의 개선을 야기한다.

[0172] 용어 "항-타우 항체" 및 "타우에 결합하는 항체"는 항체가 타우를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 타우에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 일부 구현예에서, 비-관련, 비-타우 단백질에 항-타우 항체의 결합 정도는, *예를 들면*, 방사면역검정 (RIA)에 의해 측정된 것으로 타우에 대한 항체의 약 10% 미만의 결합이다. 특정 구현예에서, 타우에 결합하는 항체는 ≤1 μM, ≤100 nM, ≤10 nM, ≤1 nM, ≤0.1 nM, ≤0.01 nM, 또는 ≤0.001 nM (*예를 들면*, 10^{-8} M 이하, *예를 들면* 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, *예를 들면* 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 특정 구현예에서, 항-타우 항체는 상이한 종으로부터 타우 중에 보존된 타우의 에피토프에 결합한다. 용어 "항-타우 항체" 및 "타우에 결합하는 항체"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 모노머성 타우, 올리고머성 타우, 및/또는 인산화된 타우에 결합하는 항체를 지칭한다. 일부 상기 구현예에서, 항-타우 항체는 모노머성 타우, 올리고머성 타우, 비-인산화된 타우, 및 인산화된 타우에 비교가능한 친화도로, 예컨대 서로 단지 50-배 만큼 상이한 친화도로 결합한다. 일부 구현예에서, 모노머성 타우, 올리고머성 타우, 비-인산화된 타우, 및 인산화된 타우에 결합하는 항체는 "pan-타우 항체"로서 지칭된다.

[0173] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고 이들이 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 동안, 비제한적으로 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체 (*예를 들면*, 이중특이적 항체)를 포함하여, 다양한 항체 구조, 및 항체 단편을 포함한다.

[0174] "항체 단편"은 무손상 항체가 결합하는 항원과 결합하는 무손상 항체의 일부분을 포함하는 무손상 항체가 아닌 분자를 가리킨다. 항체 단편들의 예시들은 비제한적으로 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; 디아바디; 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자 (*예컨대*, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0175] 표준 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 검정에서 표준 항체의 이의 항원으로의결합을 50% 이상 차단하는 항체를 언급하고, 역으로, 표준 항체는 경쟁 검정에서 50% 이상으로 항체의 이의 항원으로의 결합을 차단한다. 예시적 경쟁 검정이 본원에 제공된다.

[0176] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정 공급원 또는 종으로부터 유도되는 반면 나머지 중쇄 및/또는 경쇄는 상이한 공급원 또는 종으로부터 유도되는 항체를 나타낸다.

[0177] 항체의 "부류"는 이의 중쇄가 소유하는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 언급한다. 5개 주요 부류의 항체가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중 몇몇은 하위부류(동형체), 예를 들면 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2 로 추가 구분될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ로 불린다.

[0178] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "세포독성제"는 세포성 기능을 억제 또는 예방하고/하거나 세포사 또는 파괴를 일으키는 물질을 언급한다. 세포독성제는, 비제한적으로, 방사성 동위원소 (*예를 들면*, At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학치료제 또는 약물 (*예를 들면*, 메토트렉세이트, 아드리아마이신, 빈카 알카로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로르암부실, 다우노루비신 또는 다른 개재 약물); 성장 억제성 제제; 효소 및 이의 단편 예컨대 핵산분해효소; 항생제; 독소 예컨대 작은 분자 독소 또는 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성 독소, 단편 및/또는 이의 변이체 포함; 및 아래 개시된 다양한 항종양 또는 항암제를 포함한다.

[0179] "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 나타내며, 이것은 항체 동형체에 따라 가변한다. 항체 효과기 기능의 예는 하기를 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체의 하향 조절 (*예를 들면*, B 세포 수용체); 및 B 세포 활성화.

[0180] 제제, *예를 들면*, 약제학적 제제의 "유효량"은 원하는 치료 또는 예방 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량에서 시간의 기간동안 유효량을 언급한다.

[0181] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 적어도 불변 영역의 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는 데 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226, 또는 Pro230에서 상기 중쇄의 카복실-말단으로 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신(Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 달리 특정되지 않으면, Fc 영역 또는 불변 영역 내 아미노산 잔기의 넘버링은 하기에서 설명된 바와 같이, EU 인덱스로 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다: Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5판. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

[0182] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역 (HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 언급한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4가지 FR 도메인으로 구성된다: FR1, FR2, FR3, 및 FR4. 따라서 HVR과 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 하기 순서로 출현한다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0183] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 본원에 정의된 바와 같은 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 나타내기 위해 상호교환 가능하게 본원에서 사용된다.

[0184] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환적으로 사용되고 상기 세포의 후손을 포함하는, 외인성 핵산이 도입된 세포를 언급한다. 숙주 세포는 1차 형질전환된 세포 및 계대 횟수와 상관없이 이로부터 유래된 후손을 포함하는 "변형체" 및 "변형된 세포"를 포함한다. 자손은 핵산 함량에 있어서 친계 세포와 완전히 동일하지 않을 수 있지만, 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 변형된 세포에 대해 스크리닝되거나 선택된 바와 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본원에 포함된다.

[0185] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 기타의 인간 항체-암호화 서열

을 사용하는 비-인간 공급원으로부터 유도되는 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 것이다. 인간 항체의 이러한 정의는 특이적으로 비인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 배제한다.

[0186] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 항원으로의 결합에 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄(각각, VH 및 VL)의 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 갖고, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 초가변 영역(HVR)을 포함한다. (참고: *예를 들면*, Kindt 등 *Kuby Immunology*, 6판, W.H. Freeman and Co., page 91 (2007).) 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원 결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 더욱이, 특정 항원에 결합하는 항체는 항원에 결합하여 각각 상보성 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 스크리닝하는 항체로부터 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 단리될 수 있다. *참고*: *예를 들면*, Portolano 등, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson 등, *Nature* 352:624-628 (1991).

[0187] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 통상적으로 존재하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터이다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 하기에서의 것과 같다: Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5판, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3. 일부 구현예에서, VL에 대해, 하위그룹은 Kabat et al, *상기*에서와 같이 하위그룹 카파 I이다. 일부 구현예에서, VH에 대해, 하위그룹은 Kabat 등, *상기*에서와 같이 하위그룹 III이다.

[0188] "인간화" 항체는 비인간 HVR로부터 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 인간화 항체는 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인의 실질적으로 모두를 포함할 것이고, 여기에서 HVR (*예를 들면*, CDR)의 실질적으로 모두는 비인간 항체의 것에 일치하고, 그리고 FR의 모두 또는 실질적으로 모두는 인간 항체의 것에 일치한다. 인간화 항체는 임의로 인간 항체로부터 유도된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체, *예를 들면*, 비인간 항체의 "인간화 형태"는 인간화처리되는 항체를 언급한다.

[0189] 본원에서 사용되는 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열(상보성 결정 영역 또는 "CDR")에서 초가변이고/이거나 구조적으로 정의된 루프("초가변 루프")를 형성하고/하거나 항원-접촉 잔기("항원 접촉")을 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 나타낸다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR: VH에 3개 (H1, H2, H3), 및 VL에 3개 (L1, L2, L3)를 포함한다. 본원에서 예시적인 HVR은 다음을 포함한다:

[0190] (a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 및 96-101 (H3)에서 발생하는 초가변 루프 (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));

[0191] (b) 아미노산 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), 및 95-102 (H3)에서 발생하는 CDR (Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5판, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

[0192] (c) 아미노산 잔기 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), 및 93-101 (H3)에서 발생하는 항원 접촉부 (MacCallum 등 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 및

[0193] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 및 94-102 (H3)을 포함하는, (a), (b), 및/또는 (c)의 조합.

[0194] 다르게 명시되지 않으면, 가변 도메인 (*예를 들면*, FR 잔기)에서 HVR 잔기 및 다른 잔기는 Kabat 등, *상기*에 따라 본원에서 넘버링된다.

[0195] "면역콘주게이트"는 세포독성제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 이종성 분자(들)에 콘주게이트된 항체이다.

[0196] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물이다. 포유동물은, 비제한적으로, 사육된 동물 (*예를 들면*, 소, 양, 고양이, 개, 및 말), 영장류 (*예를 들면*, 인간 및 비인간 영장류 예컨대 원숭이), 토끼, 및 설치류 (*예를 들면*, 마우스 및 랫트)를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체 또는 대상체는 인간이다.

[0197] "단리된" 항체는 이의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 다음 기술에 의한 측정시 95% 또는 99% 초과의 순도로 정제된다: 예를 들어, 전기영동 (*예를 들어*, SDS-PAGE, 등전점 포커싱 (IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(*예를 들어*, 이온 교환 또는 역상 HPLC). 항체 순도의 평가 방법의 검토를 위해, 참고: *예컨대*, Flatman 등, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007).

[0198] "단리된" 핵산은 이의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 언급한다. 단리된 핵산은 핵산 분자를 원래 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체외에 또는 이의 자연 염색체 위치와는 다른 염색체 위치에 존재한다.

[0199] "항-타우 항체를 암호화하는 단리된 핵산"은 항체 중쇄 및 경쇄 (또는 이의 단편)를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자를 이러한 핵산 분자(들)를 단일 벡터 또는 별도의 벡터로 포함하여 나타내며, 이러한 핵산 분자(들)는 숙주 세포의 하나 이상의 위치에 존재한다.

[0200] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭한다, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는, *예를 들면*, 천연 발생 돌연변이를 함유하거나 또는 단클론성 항체 제제의 생산 동안 발생하는 가능한 변이체 항체 (상기 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다)를 제외하고, 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합한다. 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)에 대하여 지향된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체와 대조로, 단클론성 항체 제제의 각각의 단클론성 항체는 항원에서 단일 결정인자에 대하여 지향된다. 따라서, 형용사 "단클론성"은 항체가 실질적으로 균일한 항체 집단에서 수득된 것이라는 속성을 명시하고, 어떤 특정한 방법에 의한 상기 항체의 생산을 요구하는 것으로 간주되지 않는다. 예를 들면, 본 발명에 따라 사용되는 단클론성 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파아지-디스플레이 방법, 및 인간 면역글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유하는 형질전환 동물을 사용하는 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 각종 기술들에 의해 제조될 수 있으며, 이러한 방법 및 단클론성 항체를 제조하기 위한 기타의 예시적인 방법들이 본원에 기재되어 있다.

[0201] "네이키드 항체(naked antibody)"는 이종 잔기(*예컨대*, 세포독성 모이어티) 또는 방사성 표지에 콘주게이트되지 않은 항체를 지칭한다. 네이키드 항체는 약제학적 제제에 존재할 수 있다.

[0202] "천연 항체"는 다양한 구조를 갖는 자연 발생 면역글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들면, 천연 IgG 항체는 이황화 결합된 두 개의 동일한 경쇄 및 두 개의 동일한 중쇄로 이루어진, 약 150,000 달톤의 이종사량체성 당단백질이다. N-말단에서 C-말단으로, 각 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VH)에 이어 세 개의 불변 도메인(CH1, CH2, 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단에서 C-말단으로, 각 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VL)에 이어 불변(CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는, 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파(κ) 및 람다 (λ)라고 불리는 두 가지 타입 중의 하나에 할당될 수 있다.

[0203] 용어 "패키지 삽입물"은 치료학적 제품의 상업 패키지에 통상적으로 포함되는 설명서를 지칭하는데 사용되고, 이는 상기 치료학적 제품의 사용에 관한 적응증, 용도, 투여량, 투여, 병용 요법, 사용금지 사항 및/또는 경고에 관한 정보를 함유한다.

[0204] 표준 폴리펩티드 서열과 관련하여 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 서열을 정렬하고 필요한 경우 최대 퍼센트 서열 동일성을 성취하기 위해 갭을 도입한 후 표준 폴리펩티드 서열내 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 %로서 정의되고 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않는다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 계측하기 위한 목적으로의 정렬은, 예를 들면, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 범주내 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업계의 숙련가들은 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대의 정렬을 달성하는데 필요한 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적합한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, 아미노산 서열 동일성 (%)값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제조사 (Genentech, Inc.)에 의해 개발되었고, 소스 코드는 사용자 기록 문서와 함께 하기와 같이 제출되었다: 미국 저작권청, 워싱턴 D.C., 20559, 하기 하에서 등록됨: 미국 저작권 등록 번호 TXU510087. ALIGN-2 프로그램은 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코에 소재하는 Genentech, Inc.로부터 공개적으로 이용 가능하거나, 또는 소스 코드로부터 편집될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 UNIX 운영 체제, 예컨대 디지털 UNIX V4.0D 상에서 사용하기 위해 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되어 바뀌지 않는다.

[0205] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 사용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 A 내지, 및, 또는 소정의 아미노산 서열 B (이것은 소정의 아미노산 서열 B에 대해 특정의 아미노산 서열 동일성 (%)를 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)의 아미노산 서열 동일성 (%)은 다음과 같이 산출된다:

[0206] 분수 X/Y의 100배

[0207] 여기서, X는 A 및 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의한 동일한 매치로서 스코어링되는 아미노산 잔기의 수이고 Y는 B에서 아미노산 잔기의 총 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, A 대 B의 아미노산 서열 동일성(%)은 B 대 A의 아미노산 서열 동일성(%)은 동일하지 않음을 인식할 것이다. 달리 구체적으로 기재하지 않은 경우, 본원에 사용된 모든 아미노산 서열 동일성(%) 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 직전의 문단에 기재된 바와 같이 수득한다.

[0208] 용어 "약제학적 제제"은 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 하기 위한 형태인, 그리고 제형이 투여되는 대상체에 허용불가능하게 독성인 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 언급한다.

[0209] "약제학적으로 허용가능한 담체"는 활성 성분을 제외한, 개체에 비독성인, 약제학적 제제 중 성분을 가리킨다. 약제학적으로 허용가능한 담체에는 비제한적으로, 완충제, 부형제, 안정제 또는 보존제가 포함된다.

[0210] 본원에서 사용되는 용어 "타우"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류 (*예컨대*, 인간) 및 설치류 (*예컨대*, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 소스로부터의 임의의 천연 타우 단백질을 지칭한다. 용어는 "전장" 비가공된 타우 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 타우의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 타우의 자연 발생 변이체, *예컨대*, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다.

[0211] 용어 "p타우"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 세린, 트레오닌 또는 티로신 잔기가 공유결합된 인산기의 첨가에 의해 단백질 키나제에 의해 인산화되는 타우를 지칭한다. 일부 구현예에서, p타우는 세린에서 또는 트레오닌 잔기에서 인산화된다. 일부 구현예에서, p타우는 위치 409에서의 세린 및/또는 위치 404에서의 세린 상에서 인산화된다. 일부 구현예에서, p타우는 세린에서 위치 409에 인산화된다.

[0212] 용어 "가용성 타우" 또는 "가용성 타우 단백질"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 완전히 가용화된 타우 단백질/펩티드 모노머 또는 타우-유사 펩티드/단백질, 또는 변형된 또는 절단된 타우 펩티드/단백질 또는 타우 펩티드/단백질 모노머의 다른 유도체, 및 타우 단백질 올리고머 모두로 구성된 단백질을 지칭한다. "가용성 타우"는 특히 신경섬유 엉킴 (NFT)을 제외한다.

[0213] 용어 "불용성 타우"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 타우 펩티드 또는 단백질, 또는 타우-유사 펩티드/단백질, 또는 변형된 또는 절단된 타우 펩티드/단백질 또는 포유동물 또는 인간 몸체 더욱 상세하게는 뇌에서 *생체내* 및 수성 매질에서 *시험관내* 둘 모두에서 불용성인 올리고머성 또는 폴리머성 구조를 형성하는 타우 펩티드/단백질의 다른 유도체의 다중 응집된 모노머, 그러나 특히, 포유동물 또는 인간 몸체 더욱 상세하게는 뇌에서, 각각 불용성인, 타우 혹은 변형된 또는 절단된 타우 펩티드/단백질 또는 그의 유도체의 다중 응집된 모노머를 지칭한다. "불용성 타우"는 특히 신경섬유 엉킴 (NFT)을 포함한다.

[0214] 용어 "모노머성 타우" 또는 "타우 모노머"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 수성 매질에서 응집된 복합체 없이 완전히 가용화된 타우 단백질을 지칭한다.

[0215] 용어 "응집된 타우", "올리고머성 타우" 및 "타우 올리고머"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 타우 펩티드 또는 단백질, 또는 타우-유사 펩티드/단백질, 혹은 변형된 또는 절단된 타우 펩티드/단백질 혹은 포유동물 또는 인간 몸체 더욱 상세하게는 뇌에서 *생체내* 및 수성 매질내 *시험관내* 둘 모두에서 불용성 또는 가용성인 올리고머성 혹은 폴리머성 구조를 형성하는 타우 펩티드/단백질의 다른 유도체의 다중 응집된 모노머, 그러나 특히 포유동물 또는 인간 몸체 더욱 상세하게는 뇌에서, 각각 불용성 또는 가용성인, 타우 혹은 변형된 또는 절단된 타우 펩티드/단백질 또는 그의 유도체의 다중 응집된 모노머를 지칭한다.

[0216] 용어 "p타우 PHF", "PHF", 및 "쌍형성된 나선형 필라멘트"는 동의어로 본원에서 사용되고, 전자 현미경검사로 가시적인 160nm의 주기성을 가진 나선으로 감겨진 필라멘트의 쌍을 지칭한다. 폭은 10 내지 22 nm 사이 다양하다. PHF는 알츠하이머 질환 (AD) 및 신경망실의 신경섬유 엉킴에서 우세한 구조이다. PHF는 또한 신경반과 연관된 모든 이영양성 신경돌기가 아닌 일부에서 보여질 수 있다. PHF의 주요 성분은 미세소관-연관된 단백질 타우의 과인산화된 형태이다. PHF는 이황화-연결된 역평행 과인산화된 타우 단백질로 부분적으로 구성될 수 있다. PHF는 그의 C-말단 20 아미노산 잔기로 절단될 수 있다. PHF 형성을 기저하는 기전은 불확실하지만 타우의 과인산화는 미세소관으로부터 풀 수 있어서, PHF가 뉴런 내부에서 형성될 수 있는 타우의 가용성 풀을 증가시킨다.

[0217] 타우의 "2N 동형체"는 엑손 2 및 엑손 3을 포함하는 타우의 동형체를 지칭한다.

[0218] 본원에서 사용되는 "치료"(및 "치료하다" 또는 "치료하는"과 같은 이의 문법적 변형)는 치료되는 개체의 자연적인 과정을 변경하려는 임상적 중재술을 나타내며, 예방을 위해 또는 임상 병리학의 과정 동안 수행될 수 있다.

바람직한 치료 효과는 질환의 발병 또는 재발 방지, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접적 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이 방지, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해 또는 개선된 예후를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 질환의 발병을 지연시키거나 또는 질환의 진행을 느리게 하는데 사용된다.

[0219] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "조기 알츠하이머 질환" 또는 "조기 AD"(예를 들어, "조기 AD로 진단된 환자" 또는 "조기 AD를 앓는 환자")는 AD로 인한 기억 결핍과 같은 약한 손상을 앓는 환자 및 AD 바이오마커를 갖는 환자들, 예를 들어, 아밀로이드 양성 환자들을 포함한다.

[0220] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "경증 알츠하이머 질환" 또는 "경증 AD" (예를 들어, "경증 AD로 진단된 환자:")는 20 내지 26의 MMSE 스코어를 특징으로 하는 AD 단계를 지칭한다.

[0221] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "경증 내지 중등도의 알츠하이머 질환" 또는 "경증 내지 중등도의 AD"는 경증과 중등도의 AD 둘 다를 포함하고 18 내지 26의 MMSE 스코어를 특징으로 한다.

[0222] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "중등도의 알츠하이머 질환" 또는 "중등도의 AD"(예를 들어, 중등도의 AD를 갖는 것으로 진단된 환자"는 18 내지 19의 MMSE 스코어를 특징으로 하는 AD 단계를 지칭한다.

[0223] 용어 "MMSE"는 1 내지 30의 스코어를 제공하는 소형 정신적 상태 검사를 지칭한다. 참고: Folstein, 등, 1975, J. Psychiatr. Res. 12:189-98. 26 이하의 스코어는 일반적으로 결손을 지적하는 것으로 고려된다. MMSE에 대한 수치적 스코어가 낮을수록 보다 낮은 스코어를 갖는 또 다른 개체와 비교하여 시험된 환자의 결손 또는 손상이 보다 크다. MMSE 스코어의 증가는 환자의 병태에서의 개선 지표일 수 있으며, 한편 MMSE 스코어의 감소는 환자의 병태에서 악화를 나타낼 수 있다.

[0224] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "벡터"는 연결되는 또 다른 핵산을 전파시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 용어는 자가-복제 핵산 구조로서의 벡터 뿐만 아니라 이것이 도입되는 숙주 세포의 게놈에 삽입되는 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 이들이 작동적으로 연결되는 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 상기 벡터는 본원에서 "발현 벡터"로서 지칭된다.

[0225] **II. 조성물 및 방법**

[0226] 타우에 결합하는 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 타우에 결합하고 모노머성 타우, 올리고머성 타우, 비-인산화된 타우, 및 인산화된 타우에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 2-24 내 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 타우 아미노산 2-24 내 에피토프에 결합하고, 그리고 모노머성 타우, 올리고머성 타우, 비-인산화된 타우, 및 인산화된 타우에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기에 결합한다: 하기로 구성되거나, 또는 하기를 갖는 인간 타우의 에피토프: 서열 AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK (서열 번호: 2). 일부 구현예에서, 항체는 하기에 결합한다: 하기로 구성되거나, 또는 하기를 갖는 시노몰구스 원숭이 타우의 에피토프: 서열 AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK (서열 번호: 4). 일부 구현예에서, 항체는 하기에 결합한다: 하기로 구성되거나, 또는 하기를 갖는 인간 타우의 에피토프: 서열 AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK (서열 번호: 2) 및 하기로 구성되거나 하기를 갖는 시노몰구스 원숭이 타우의 에피토프: 서열 AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK (서열 번호: 4). 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는, 성숙한 인간 타우의 아미노산 19-33, 19-42, 37-51, 100-114, 109-123, 118-132, 또는 172-177 내 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 37-44, 64-78, 73-87, 91-105, 190-204, 421-429, 또는 422-429 내의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는, 성숙한 인간 타우의 아미노산 19-33, 19-42, 37-51, 100-114, 109-123, 118-132, 또는 172-177 내 에피토프에 결합하고, 모노머성 타우, 올리고머성 타우, 비-인산화 타우, 및 인산화 타우에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는, 성숙한 인간 타우의 아미노산 37-44, 64-78, 73-87, 91-105, 190-204, 421-429, 또는 422-429 내의 에피토프에 결합하고, 모노머성 타우, 올리고머성 타우, 비-인산화 타우, 및 인산화 타우에 결합한다.

[0227] 본 발명의 항체는, *예를 들어*, 신경퇴행성 질환의 진단 또는 치료에 유용하다.

[0228] **A. 예시적 항-타우 항체**

[0229] 일부 구성예에서, 항-타우 항체는 이하의 것들을 포함한다:

[0230] a) 서열 번호: 605의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 606의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 607의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 또는

[0231] b) 서열 번호: 613의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 614의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 615의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0232] c) 서열 번호: 621의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 622의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 623의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0233] d) 서열 번호: 629의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 630의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 631의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0234] e) 서열 번호: 637의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 638의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 639의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0235] f) 서열 번호: 645의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 646의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 647의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0236] g) 서열 번호: 653의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 654의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 655의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0237] h) 서열 번호: 661의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 662의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 663의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0238] i) 서열 번호: 669의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 670의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 671의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0239] j) 서열 번호: 677의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 678의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 679의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0240] k) 서열 번호: 685의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 686의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 687의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 또는

[0241] l) 서열 번호: 693의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 694의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호: 695의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0242] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 이하의 것들을 포함한다:

[0243] a) 서열 번호: 608의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 609의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 610의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3;

[0244] b) 서열 번호: 616의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 617의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 618의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3;

[0245] c) 서열 번호: 624의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 625의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 626의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3;

[0246] d) 서열 번호: 632의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 633의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 634의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3;

[0247] e) 서열 번호: 640의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 641의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 642의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3;

[0248] f) 서열 번호: 648의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 649의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 650의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3;

[0249] g) 서열 번호: 656의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 657의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 658의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3;

[0250] h) 서열 번호: 664의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 665의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 666의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3;

[0251] i) 서열 번호: 672의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 673의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 674의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3;

[0252] j) 서열 번호: 680의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 681의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열

번호: 682의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3;

[0253] k) 서열 번호: 688의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 689의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 690의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3; 또는

[0254] l) 서열 번호: 696의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L1; 서열 번호: 697의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L2; 및 서열 번호: 698의 아미노산 서열을 갖는 HVR-L3.

[0255] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 이하의 것들을 포함한다:

[0256] a) 서열 번호: 605의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 606의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 607의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 608의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 609의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 610의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0257] b) 서열 번호: 613의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 614의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 615의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 616의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 617의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 618의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0258] c) 서열 번호: 621의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 622의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 623의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 624의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 625의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 626의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0259] d) 서열 번호: 629의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 630의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 631의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 632의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 633의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 634의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0260] e) 서열 번호: 637의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 638의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 639의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 640의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 641의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 642의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0261] f) 서열 번호: 645의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 646의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 647의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 648의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 649의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 650의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0262] g) 서열 번호: 653의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 654의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 655의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 656의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 657의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 658의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0263] h) 서열 번호: 661의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 662의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 663의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 664의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 665의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 666의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0264] i) 서열 번호: 669의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 670의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 671의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 672의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 673의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 674의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0265] j) 서열 번호: 677의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 678의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 679의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 680의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 681의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 682의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3;

[0266] k) 서열 번호: 685의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 686의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 687의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 688의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 689의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 690의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 또는

[0267] l) 서열 번호: 693의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 694의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 695의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 696의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 697의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 698의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0268] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 12, 22, 282, 292, 및 342로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 13,

23, 283, 293, 및 343으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 14, 24, 284, 294, 및 344로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 15, 25, 285, 295, 345, 및 468 내지 556으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 16, 26, 286, 296, 및 346으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 17, 27, 287, 297, 및 347로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0269] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 342의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 343의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 344의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 345의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 347의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0270] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 72 및 302로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 73 및 303으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 74 및 304로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 75 및 305로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 76 및 306으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 77 및 307로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0271] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 82, 312, 322, 및 332로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 83, 313, 323, 및 333으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 84, 314, 324, 및 334로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 85, 315, 325, 및 335로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 86, 316, 326, 및 336으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 87, 317, 327, 및 337로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0272] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0273] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 46의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0274] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0275] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0276] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0277] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0278] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 93의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0279] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0280] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0281] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0282] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 135의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0283] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 143의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0284] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 153의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 154의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 156의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 157의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0285] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 167의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0286] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;

(c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0287] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 183의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 186의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0288] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 192의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0289] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0290] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0291] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 224의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 225의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 226의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 227의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0292] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 232의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 233의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 234의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 235의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 236의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 237의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0293] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 242의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 243의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 244의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 245의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 246의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 247의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0294] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 252의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 253의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 254의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 255의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 256의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 257의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0295] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 262의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 263의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 264의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 265의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 266의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 267의 아미노산 서열을 포함하

는 HVR-L3.

[0296] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 272의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 275의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 276의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 277의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0297] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 282의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 283의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 284의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 285의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0298] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 295의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 296의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 297의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0299] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 302의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 303의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 304의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 305의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 306의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 307의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0300] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 312의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 313의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 314의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 315의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 316의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 317의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0301] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 322의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 323의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 324의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 325의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 326의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 327의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0302] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 332의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 333의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 334의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 335의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 336의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 337의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0303] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 12, 22, 282, 292, 및 342로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 13, 23, 283, 293, 및 343으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 14, 24, 284, 294, 및 344로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 12, 22, 282, 292, 및 342로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 13, 23, 283, 293, 및 343으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 14, 24, 284, 294, 및 344로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0304] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 342의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 343의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 344의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 342의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 343의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및

(c) 서열 번호: 344의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0305] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 72 및 302로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 73 및 303으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 74 및 304로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 72 및 302로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 73 및 303으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 74 및 304로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0306] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 82, 312, 322, 및 332로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 83, 313, 323, 및 333으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 84, 314, 324, 및 334로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 82, 312, 322, 및 332로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 83, 313, 323, 및 333으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 84, 314, 324, 및 334로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0307] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0308] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0309] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0310] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0311] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0312] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0313] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 93의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번

호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 93의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0314] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0315] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0316] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0317] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0318] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 143의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 143의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0319] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 153의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 154의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 153의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 154의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0320] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0321] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0322] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 183의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 183의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0323] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 192의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 192의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0324] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0325] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0326] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 224의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 224의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0327] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 232의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 233의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 234의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 232의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 233의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 234의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0328] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 242의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 243의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 244의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 242의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 243의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 244의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0329] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 252의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 253의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 254의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 252의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 253의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 254의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0330] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 262의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 263의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 264의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 262의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 263의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 264의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0331] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 272의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 272의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0332] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 282의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 283의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열

번호: 284의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 282의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 283의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 284의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0333] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0334] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 302의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 303의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 304의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 302의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 303의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 304의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0335] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 312의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 313의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 314의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 312의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 313의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 314의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0336] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 322의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 323의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 324의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 322의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 323의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 324의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0337] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 332의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 333의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 334의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 332의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 333의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 334의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0338] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 15, 25, 285, 295, 345, 및 468 내지 556으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 16, 26, 286, 296, 및 346으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 17, 27, 287, 297, 및 347로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 15, 25, 285, 295, 345, 및 468 내지 556으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 16, 26, 286, 296, 및 346으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 17, 27, 287, 297, 및 347로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0339] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 345의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 347의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 345의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 347의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0340] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 75 및 305로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 76 및 306으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 77 및 307로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 75 및 305로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 76 및 306으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 77 및 307로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0341] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호:

85, 315, 325, 및 335로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 86, 316, 326, 및 336으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 87, 317, 327, 및 337로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 85, 315, 325, 및 335로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 86, 316, 326, 및 336으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 87, 317, 327, 및 337로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0342] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0343] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 46의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 46의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0344] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0345] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0346] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0347] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0348] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0349] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0350] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호:

115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0351] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0352] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 135의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 135의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0353] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0354] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 156의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 157의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 156의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 157의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0355] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 167의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 167의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0356] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0357] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 186의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 186의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0358] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0359] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열

번호: 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0360] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0361] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 225의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 226의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 227의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 225의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 226의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 227의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0362] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 235의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 236의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 237의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 235의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 236의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 237의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0363] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 245의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 246의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 247의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 245의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 246의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 247의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0364] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 255의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 256의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 257의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 255의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 256의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 257의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0365] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 265의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 266의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 267의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 265의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 266의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 267의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0366] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 275의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 276의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 277의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 275의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 276의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 277의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0367] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 285의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 285의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0368] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 295의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 296의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 297의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 295의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 296의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 297의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0369] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 305의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 306의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 307의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 305의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 306의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 307의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0370] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 315의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 316의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 317의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 315의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 316의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 317의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0371] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 325의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 326의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 327의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 325의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 326의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 326; 및 (c) 서열 번호: 327의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0372] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 335의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 336의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 337의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 335의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 336의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 337의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0373] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 12, 22, 282, 292, 및 342로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 13, 23, 283, 293, 및 343으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 14, 24, 284, 294, 및 344로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 15, 25, 285, 295, 345, 및 468 내지 556으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 16, 26, 286, 296, 및 346으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 17, 27, 287, 297, 및 347로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0374] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 342의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 343의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 344의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 345의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 346의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 347의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0375] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 72 및 302로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 73 및 303으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 74 및 304로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 75 및 305로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 76 및 306으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 77 및 307로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0376] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 82, 312, 322, 및 332로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 83, 313, 323, 및 333으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 84, 314, 324, 및 334로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 85, 315, 325, 및 335로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 86, 316, 326, 및 336으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 87, 317, 327, 및 337로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0377] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0378] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-

H3; (d) 서열 번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 46의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0379] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0380] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 67의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0381] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0382] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 83의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 85의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 87의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0383] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 93의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 95의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0384] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0385] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 115의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 116의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 117의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0386] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 124의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0387] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 132의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 133의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 135의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 136의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0388] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 143의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 144의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 145의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0389] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 153의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 154의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 156의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 157의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0390] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 162의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 163의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 164의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 165의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 167의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0391] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0392] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 183의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 186의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0393] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 192의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0394] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0395] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0396] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 224의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 225의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 226의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 227의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0397] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 232의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 233의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 234의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 235의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 236의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 237의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0398] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 242의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 243의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 244의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 245의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 246의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 247의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0399] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 252의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 253의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 254의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 255의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 256의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 257의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0400] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 262의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 263의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 264의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 265의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 266의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 267의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0401] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 272의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 273의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 274의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-

H3; (d) 서열 번호: 275의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 276의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 277의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0402] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 282의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 283의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 284의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 285의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0403] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 293의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 294의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 295의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 296의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 297의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0404] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 302의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 303의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 304의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 305의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 306의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 307의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0405] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 312의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 313의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 314의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 315의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 316의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 317의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0406] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 322의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 323의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 324의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 325의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 326의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 327의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0407] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 332의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 333의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 334의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 335의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 336의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 337의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0408] 임의의 상기 구현예에서, 항-타우 항체는 인간화된 것이다. 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 임의의 상기 구현예에서와 같이 HVR를 포함하고, 그리고 추가로, 수용체 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 포함한다.

[0409] 또 다른 양태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 603, 611, 619, 627, 635, 643, 651, 659, 667, 675, 683, 또는 691의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (*예를 들면*, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-타우 항체는 타우에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 603, 611, 619, 627, 635, 643, 651, 659, 667, 675, 683, 또는 691에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 603, 611, 619, 627, 635, 643, 651, 659, 667, 675, 683, 또는 691 (상기 서열의 번역-후 변형 포함)에서의 VH 서열. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192, 202, 212, 222, 232, 242, 252, 262, 272, 282, 292, 302, 312, 322, 332, 342, 605, 613, 621, 629, 637, 645, 653, 661, 669, 677, 685, 또는 693의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 100, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193,

203, 213, 223, 233, 243, 253, 263, 273, 283, 293, 303, 313, 323, 333, 343, 606, 614, 622, 630, 638, 646, 654, 662, 670, 678, 686, 또는 694의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 14, 24, 34, 44, 54, 64, 74, 84, 94, 104, 114, 124, 134, 144, 154, 164, 174, 184, 194, 204, 214, 224, 234, 244, 254, 264, 274, 284, 294, 304, 314, 324, 334, 344, 607, 615, 623, 631, 638, 647, 655, 663, 671, 679, 687, 또는 695의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0410] 또 다른 양태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 11, 21,31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 604, 612, 620, 628, 636, 644, 652, 660, 668, 676, 684, 또는 692의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (*예를 들면*, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-타우 항체는 타우에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 11, 21,31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 604, 612, 620, 628, 636, 644, 652, 660, 668, 676, 684, 또는 692에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-타우 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 11, 21,31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 604, 612, 620, 628, 636, 644, 652, 660, 668, 676, 684, 또는 692에서의 VL 서열 (상기 서열의 번역-후 변형 포함). 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165, 175, 185, 195, 205, 215, 225, 235, 245, 255, 265, 275, 285, 295, 305, 315, 325, 335, 345, 608, 616, 624, 632, 640, 648, 656, 664, 672, 680, 688, 또는 696의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206, 216, 226, 236, 246, 266, 266, 276, 286, 296, 306, 316, 326, 336, 346, 609, 617, 625, 633, 641, 649, 657, 665, 673, 681, 689, 또는 697의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207, 217, 227, 237, 247, 267, 277, 277, 287, 297, 307, 317, 327, 337, 347, 610, 618, 626, 634, 642, 650, 658, 666, 674, 682, 690, 또는 698의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0411] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 이하의 것들을 포함한다:

[0412] a) 서열 번호: 603와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0413] b) 서열 번호: 604와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0414] c) (a)에서와 같은 VH, 및 (b)에서와 같은 VL;

[0415] d) 서열 번호: 611와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0416] e) 서열 번호: 612와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0417] f) (d)에서와 같은 VH, 및 (e)에서와 같은 VL;

[0418] g) 서열 번호: 619와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0419] h) 서열 번호: 620와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0420] i) (g)에서와 같은 VH, 및 (h)에서와 같은 VL;

[0421] j) 서열 번호: 627와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0422] k) 서열 번호: 628와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0423] l) (j)에서와 같은 VH, 및 (k)에서와 같은 VL;

[0424] m) 서열 번호: 635와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0425] n) 서열 번호: 636와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0426] o) (m)에서와 같은 VH, 및 (n)에서와 같은 VL; 또는

[0427] p) 서열 번호: 643와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0428] q) 서열 번호: 644와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0429] r) (p)에서와 같은 VH, 및 (q)에서와 같은 VL;

[0430] s) 서열 번호: 651와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0431] t) 서열 번호: 652와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0432] u) (s)에서와 같은 VH, 및 (t)에서와 같은 VL;

[0433] v) 서열 번호: 659와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0434] w) 서열 번호: 660와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0435] x) (v)에서와 같은 VH, 및 (w)에서와 같은 VL;

[0436] y) 서열 번호: 667과 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0437] z) 서열 번호: 668과 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0438] aa) (y)에서와 같은 VH, 및 (z)에서와 같은 VL;

[0439] bb) 서열 번호: 675와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0440] cc) 서열 번호: 676과 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0441] dd) (bb)에서와 같은 VH, 및 (cc)에서와 같은 VL;

[0442] ee) 서열 번호: 683과 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0443] ff) 서열 번호: 684와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0444] gg) (ee)에서와 같은 VH, 및 (ff)에서와 같은 VL; 또는

[0445] hh) 서열 번호: 691와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0446] ii) 서열 번호: 692와 적어도 95% 일치하는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0447] jj) (hh)에서와 같은 VH, 및 (ii)에서와 같은 VL.

[0448] 일부 구현예에서, 항-타우 항체는 이하의 것들을 포함한다:

[0449] a) 서열 번호: 603의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0450] b) 서열 번호: 604의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0451] c) (a)에서와 같은 VH, 및 (b)에서와 같은 VL;

[0452] d) 서열 번호: 611의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0453] e) 서열 번호: 612의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0454] f) (d)에서와 같은 VH, 및 (e)에서와 같은 VL;

[0455] g) 서열 번호: 619의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0456] h) 서열 번호: 620의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0457] i) (g)에서와 같은 VH, 및 (h)에서와 같은 VL;

[0458] j) 서열 번호: 627의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0459] k) 서열 번호: 628의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0460] l) (j)에서와 같은 VH, 및 (k)에서와 같은 VL;

[0461] m) 서열 번호: 635의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0462] n) 서열 번호: 636의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0463] o) (m)에서와 같은 VH, 및 (n)에서와 같은 VL; 또는

[0464] p) 서열 번호: 643의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0465] q) 서열 번호: 644의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0466] r) (p)에서와 같은 VH, 및 (q)에서와 같은 VL;

[0467] s) 서열 번호: 651의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0468] t) 서열 번호: 652의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0469] u) (s)에서와 같은 VH, 및 (t)에서와 같은 VL;

[0470] v) 서열 번호: 659의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0471] w) 서열 번호: 660의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0472] x) (v)에서와 같은 VH, 및 (w)에서와 같은 VL;

[0473] y) 서열 번호: 667의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0474] z) 서열 번호: 668의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0475] aa) (y)에서와 같은 VH, 및 (z)에서와 같은 VL;

[0476] bb) 서열 번호: 675의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0477] cc) 서열 번호: 676의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0478] dd) (bb)에서와 같은 VH, 및 (cc)에서와 같은 VL;

[0479] ee) 서열 번호: 683의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0480] ff) 서열 번호: 684의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0481] gg) (ee)에서와 같은 VH, 및 (ff)에서와 같은 VL; 또는

[0482] hh) 서열 번호: 691의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH);

[0483] ii) 서열 번호: 692의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0484] jj) (hh)에서와 같은 VH, 및 (ii)에서와 같은 VL.

[0485] 또 다른 양태에서, 항-타우 항체가 제공되고, 여기서, 상기 항체는 상기 제공된 임의의 구현예에서와 같은 VH 및 상기 제공된 임의의 구현예에서와 같은 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 280 및 서열 번호: 281 각각에서의 VH 및 VL 서열 (상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 290 및 서열 번호: 291 각각에서의 VH 및 VL 서열 (상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 300 및 서열 번호: 301 각각에서의 VH 및 VL 서열 (상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 310 및 서열 번호: 311 각각에서의 VH 및 VL 서열 (상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 320 및 서열 번호: 321 각각에서의 VH 및 VL 서열 (상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 330 및 서열 번호: 331 각각에서의 VH 및 VL 서열 (상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 340 및 서열 번호: 341 각각에서의 VH 및 VL 서열 (상기 서열의 번역 후 변형을 포함함).

[0486] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 603의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 604의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다(이들 서열의 번역-후 변형을 포함함).

[0487] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 611의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 612의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다(이들 서열의 번역-후 변형을 포함함).

[0488] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 619의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 620의 아

미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다(이들 서열의 번역-후 변형을 포함함).

[0489] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 627의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 628의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다(이들 서열의 번역-후 변형을 포함함).

[0490] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 635의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 636의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다(이들 서열의 번역-후 변형을 포함함).

[0491] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 643의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 644의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다(이들 서열의 번역-후 변형을 포함함).

[0492] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 651의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 652의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0493] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 659의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 660의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0494] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 667의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 668의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0495] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 675의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 676의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0496] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 683의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 684의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0497] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호: 691의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 692의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0498] 일부 구현예에서, 항-타우 항체가 제공되며, 상기 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 348 또는 서열 번호: 602의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호: 349의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항-타우 항체가 제공되며, 상기 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 348 또는 서열 번호: 602의 아미노산 서열로 구성된 중쇄, 및 서열 번호: 349의 아미노산 서열로 구성된 경쇄.

[0499] 추가 양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 항-타우 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항체는 15C6-A7, 63H3-D8, 123E9-A1, 64B9-F12, 231G3F10, 7A11C12, 30A1C9, 211G6-B6, 77D1-D2, 71H8-D6, 307H3E8, 63H3-D8, 64B9-F12, 72E12-H9, 30D12-B5, 49G10-F4, 및 65B1-A2로부터 선택된 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 15C6-A7, 63H3-D8, 123E9-A1, 64B9-F12, 231G3F10, 30A1C9, 211G6-B6, 77D1-D2, 71H8-D6, 307H3E8, 63H3-D8, 64B9-F12, 72E12-H9, 30D12-B5, 49G10-F4, 및 65B1-A2로부터 선택된 항체와 동일한 인간 타우의 에피토프에 결합하나, 항체 hu37D3-H9.v28.A4와 경쟁하지 않는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 서열 번호: 2의 아미노산 2-24로 구성된 타우의 단편 내 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 서열 번호: 2의 아미노산 7-24로 구성된 타우의 단편 내 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 서열 번호: 2의 아미노산 7-20로 구성된 타우의 단편 내 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 서열 번호: 2의 아미노산 10-24로 구성된 타우의 단편 내 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 서열 번호: 2의 아미노산 7-21로 구성된 타우의 단편 내 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 서열 번호: 2의 아미노산 8-22로 구성된 타우의 단편 내 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 서열 번호: 2의 아미노산 11-25로 구성된 타우의 단편 내 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 타우의 하기 단편의 하나 이상, 또는 모두에 결합하는 항체가 제공된다: 2-24, 7-24, 7-20, 10-24, 7-21, 8-22, 및 11-25. 일부 구현예에서, 서열 번호: 593의 서열을 갖는 펩티드에 결합하는 항체가 제공되며, 그러나 서열 번호: 596 또는 서열 번호: 597의 서열을 갖는 펩티드에 결합하지 않는다.

[0500] 본 발명의 추가 양태에서, 임의의 상기 구현예에 따른 항-타우 항체는, 키메라성, 인간화, 또는 인간 항체를 포함하여, 단클론성 항체이다. 일 구현예에서, 항-타우 항체는 항체 단편, *예를 들면*, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 $F(ab')_2$ 단편이다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 전장 항체, *예컨대*, 무손상 IgG1 또는 IgG4 항체 또는 본원에서 정의된 기타 항체 부류 또는 동형체가다.

[0501] 추가 양태에서, 상기 임의의 구현예에 따른 항-타우 항체는 하기 섹션 1-7에 기재된 바와 같이 단독으로 또는

병용하여, 상기 특징 중 임의의 것을 포함할 수 있다.

[0502] *1. 항체 친화도*

[0503] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 ≤ 1μM, ≤ 100 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, ≤ 0.1 nM, ≤ 0.01 nM, 또는 ≤ 0.001 nM (예를 들면, 10^{-8} M 이하, 예를 들면, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다.

[0504] 일부 구현예에서, K_D 는 방사표지된 항원 결합 검정(RIA)에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, RIA는 관심의 대상인 항체의 Fab 버젼 및 이의 항원으로 수행된다. 예를 들어, 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화성은 일련의 적정된 비표지된 항원의 존재하에 최소 농도의 (^{125}I)-표지된 항원으로 Fab를 평형화시키고 이어서 결합된 항원을 항-Fab 항체 코팅된 플레이트로 포획함에 의해 측정된다 (*예를 들어,* 참고: Chen 등, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). 검정용 조건을 수립하기 위해, MICROTITER® 다중-웰 플레이트 (Thermo Scientific)는 50 mM 탄산나트륨 (pH 9.6)에서 포획 항-Fab 항체 (Cappel Labs)의 5 μg/mℓ로 밤새 코팅되고, 그리고 그 뒤에 2 내지 5 시간동안 실온 (대략 23℃)에서 PBS내 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 차단된다. 비-흡착제 플레이트 (Nunc #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [^{125}I]-항원은 해당 Fab의 연속 희석으로 혼합된다 (예를 들면, 항-VEGF 항체, Fab-12의 평가와 일치, Presta 등, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)). 그 다음 해당 Fab는 밤새 항온처리되지만; 그러나, 항온처리는 평형이 달성됨을 식별하기 위해 더 오랜 기간 (*예를 들면*, 약 65시간)동안 계속할 수 있다. 그 후에, 혼합물은 실온에서 (*예를 들면*, 1시간 동안) 항온처리를 위해 포획 플레이트로 이동된다. 이어서, 상기 용액을 제거하고 플레이트는 PBS 중에서 0.1% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20®)으로 8회 세정하였다. 플레이트를 건조시키는 경우, 150 μℓ/웰의 섬광제 (MICROSCINT-20™; Packard)를 첨가하고 플레이트는 10분 동안 TOPCOUNT™ 감마 카운터 (Packard) 상에서 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각각의 Fab의 농도는 경쟁 결합 검정에 사용하기 위해 선택한다.

[0505] 또 다른 구현예에 따르면, K_D는 BIACORE® 표면 플라즈몬 공명 검정을 이용하여 측정된다. 예를 들면, BIACORE®-2000 또는 BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 이용한 검정은 ~10 공명 단위 (RU)에서 고정화된 항원 CM5 칩으로 25℃에서 수행된다. 일부 구현예에서, 카복시메틸화된 덱스트란 바이오센서 칩 (CM5, BIACORE, Inc.)은 공급자의 설명서에 따라 *N*-에틸-*N'*-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC) 및 *N*-하이드록시석신이미드 (NHS)로 활성화된다. 항원은 pH 4.8, 10 mM 아세트산나트륨으로 5 μg/mℓ (~0.2 μM)까지 희석되고, 그 다음 5 μℓ/분의 유속으로 주입되어 커플링된 단백질의 대략 10 공명 단위 (RU)를 달성한다. 항원 주사 후, 1 M 에탄올아민을 주사하여 미반응된 그룹을 차단시킨다. 역학적 측정을 위해, 2배 연속 희석된 Fab (0.78 nM 내지 500 nM)를 대략 25 μℓ/분의 유속으로 25℃ 에서 PBS 중에서 0.05% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20™) 계면활성제 (PBST)와 함께 사용한다. 결합율 (k_{on}) 및 해리율 (k_{off})은 결합 및 해리 센서그램을 동시에 피팅함에 의해 단순한 1 대 1 랑무이르 결합 모델 (BIACORE® Evaluation Software version 3.2)을 사용하여 산출한다. 평형 해리 상수(K_D)는 k_{off}/k_{on} 비율로서 산출된다. 참고: *예를 들면*, Chen 등, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999). 만일 가역속도(on-rate)가 상기 표면 플라즈몬 공명 검정에 의해 106 $M^{-1}s^{-1}$ 를 초과하면, 분광기, 예컨대 정지-유동 구비된 분광광도계 (Aviv Instruments) 또는 교반된 큐벳을 갖춘 8000-시리즈 SLM-AMINCO™ 분광광도계 (ThermoSpectronic)에서 측정된 바와 같이 항원의 증가 농도의 존재하에 25℃에서 pH 7.2, PBS내 20 nM 항-항원 항체 (Fab 형태)의 형광 방출 세기 (여기 = 295nm; 방출 = 340nm, 16nm 대역통과)에서의 증가 또는 감소를 측정하는 형광성 켄칭 기술을 이용함으로써 가역 속도는 측정될 수 있다.

[0506] *2. 항체 단편*

[0507] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$, Fv, 및 scFv 단편, 및 이하에 기술된 다른 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, 다음을 참고한다: Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). scFv 단편의 검토를 위하여, *예를 들면*, 다음을 참고하며: Plückthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); 또한 다음을 참고한다: WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5,571,894 및 5,587,458. 셀비지 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 *생체내* 반감기를 갖는 Fab 및

$F(ab')_2$ 단편의 검토를 위해서는, 미국 특허 제5,869,046호를 참조한다.

[0508] 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 참고: 예를 들면, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson 등, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444:-6448 (1993). 트리아바디 및 테트라바디가 또한 하기에 기술된다: Hudson 등, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003).

[0509] 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체 (Domantis, Inc., Waltham, MA; *참고: 예를 들면*, 미국 특허 번호 6,248,516 B1)이다.

[0510] 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같이 무손상 항체의 단백질 가수분해 소화 뿐만 아니라 재조합 숙주 세포(*예컨대*, *이. 콜라이* 또는 파지)에 의한 생산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기술들로 제조될 수 있다.

[0511] ***3. 키메라 및 인간화된 항체***

[0512] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는, *예를 들면* 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 4,816,567 및 Morrison 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). 일 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역(*예컨대*, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이에서 유도된 가변 영역)과 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 하위부류가 친계 항체의 부류로부터 변화된 "부류 스위칭된" 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0513] 특정 구현예에서, 키메라 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 인간화되어 인간에 대한 면역원성이 감소되어 있고 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 보유한다. 일반적으로, 인간화 항체는, HVR, *예를 들면*, CDR, (또는 그 일부)가 비인간 항체로부터 유도되고, FR (또는 그 일부)가 인간 항체 서열로부터 유도되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화된 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체에서 일부 FR 잔기들은 *예를 들어*, 항체 특이성 또는 친화도를 복구하거나 개선시키기 위해 비-인간 항체 (*예를 들어*, HVR 잔기가 유래된 항체) 기원의 상응하는 잔기들로 치환된다.

[0514] 인간화 항체 및 이의 제조 방법은, *예를 들면*, 하기에 고찰되고: Almagro and Fransson, Front. *Biosci.* 13:1619-1633 (2008), 그리고 추가로 하기에 기재된다: *예를 들면*, Riechmann 등, *Nature* 332:323-329 (1988); Queen 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci.* USA 86:10029-10033 (1989); 미국 특허 번호 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; Kashmiri 등, *Methods* 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역 (SDR) 그라프팅 기재); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) ("재표면화" 기재); Dall'Acqua 등, *Methods* 36:43-60 (2005) ("FR 셔플링" 기재); 및 Osbourn 등, *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka 등, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (FR 셔플링에 대한 "유도된 선택" 접근법을 기재함).

[0515] 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: "베스트-피트" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (참고: *예를 들어*, Sims 등 *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 특정 하위그룹의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참고: *예를 들어*, Carter 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta 등 *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 인간 성숙(체세포적으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역 (*예를 들면*, 참고: Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (참고: *예를 들어*, Baca 등, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok 등, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0516] ***4. 인간 항체***

[0517] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해기술에 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 다음 문헌에 기재되어 있다: van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008).

[0518] 인간 항체는 항원 유발(antigenic challenge)에 응답하여 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 무손상 항체를 제조하도록 변형된 형질전환 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 상기 동물은 전형적으로 내인성 면역글로불린 유전자좌를 대체하거나 염색체외적으로 존재하거나 동물의 염색체에 무작위로 통합된 인간 면역글로불린 유전자좌 모두 또는 일부를 함유한다. 상기 형질전환 마우스에서, 내인성 면역글로불린 유전자좌는 일반적으로 불활성화되어 있다. 형질전환 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법의 검토를 위해, 하기를 참

조한다: Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005). 참고: 또한, *예를 들면*, XENOMOUSE™ 기술을 기재하는 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584; HUMAB® 기술을 기재하는 미국 특허 번호 5,770,429; K-M MOUSE® 기술을 기재하는 미국 특허 번호 7,041,870, 및 VELOCIMOUSE® 기술을 기재하는 미국 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900). 이와 같은 동물에 의해 생성된 무손상 항체의 인간 가변 영역은, *예컨대* 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써, 추가로 변형될 수 있다.

[0519] 인간 항체는 또한 하이브리도마 기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 단클론성 항체의 제조를 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재되었다. (참고: 예를 들어, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur 등, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner 등, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 제조된 인간 항체가 또한 다음 문헌에 기재되어 있다: Li 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)). 추가의 방법은, 예를 들면, 미국 특허 번호 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터 단클론성 인간 IgM 항체의 생산 기재) 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마 기재)에 기재된 것을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술 (Trioma technology)은 다음 문헌에 기재되어 있다: Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3): 927-937 (2005) and Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005).

[0520] 인간 항체는 또한 인간 유래된 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리시킴에 의해 생성될 수 있다. 상기 가변 도메인 서열은 이어서 목적하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 하기에 기재되어 있다.

[0521] ***5. 라이브러리-유래 항체***

[0522] 본 발명의 항체는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들면, 파지 디스플레이 라이브러리를 생산하고 목적하는 결합 특징을 갖는 항체에 대해 이러한 라이브러리를 스크리닝하기 위한 각종 방법들이 당업계에 공지되어 있다. 그러한 방법은 *예를 들어*, 하기에 검토되며: Hoogenboom 등 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 등, ed., Human Press, Totowa, NJ, *2001*), 추가로 *예를 들어*, 하기에 검토된다: the McCafferty 등, *Nature* 348:552-554; Clackson 등, *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks 등, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu 등, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee 등, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee 등, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004).

[0523] 일부 파아지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자 레퍼토리는 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)에 의해 별도로 클로닝되고 파아지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이후 하기에 기술된 바와 같이 항원-결합 파아지에 대해 스크리닝될 수 있다: Winter 등, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433:-455 (1994). 파아지는 전형적으로 단일쇄 Fv (scFv) 단편 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 디스플레이한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 작제할 필요 없이 면역원에 대한 고친화성 항체를 제공한다. 대안적으로, 단순 레퍼토리는 (*예를 들면*, 인간으로부터) 클로닝되어 하기에 기재된 바와 같이 임의의 면역화 없이 광범위한 비자가 및 또한 자가 항원에 항체의 단일 공급원을 제공할 수 있다: Griffiths 등, *EMBO J*, 12: 725:-734 (1993). 최종적으로, 순수 라이브러리는 또한 줄기 세포로부터 비재배열된 V-유전자 분절을 클로닝하고 고도의 가변성 CDR3 영역을 암호화하고 *시험관내* 재배열을 성취하기 위해 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용함에 의해 합성적으로 제조될 수 있고, 이는 다음 문헌에 기재된 바와 같다: Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). 인간 항체 파아지 라이브러리를 기재하는 특허 공보는 예를 들어, 다음의 문헌을 포함한다: 미국 특허 번호 5,750,373, 및 미국 특허 공개 번호 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, 및 2009/0002360.

[0524] 인간 항체 라이브러리에서 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원의 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

[0525] ***6. 다중특이적 항체***

[0526] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 다중특이적 항체, *예를 들면* 이중특이적 항체이다. 다중특이적 항체는 최소한 두 개의 상이한 자리에 대해 결합 특이성을 갖는 단클론성 항체이다. 특정 구현예에서, 결합 특이성 중 하나는 타우에 대한 것이고, 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 특정 구현예에서, 결합 특이성 중 하나는 타우에 대한 것이고, 다른 하나는 아밀로이드 베타에 대한 것이다. 특정 구현예에서, 이중특이

적 항체는 타우의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 또한 타우를 발현하는 세포에 세포독성제를 국소화하는데 사용될 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편일 수 있다.

[0527] 다중특이적 항체를 제조하기 위한 기술은 비제한적으로 하기를 포함한다: 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 재조합 공-발현 (참고: Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829, 및 Traunecker 등, *EMBO J.* 10: 3655 (1991)), 및 "크놉-인-홀" 가공 (참고: *예를 들면*, 미국 특허 번호 5,731,168). 다중 특이적 항체는 또한 다음과 같이 제조될 수 있다: 항체 Fc-이종이량체 분자를 제조하기 위한 정전기 스티어링 효과를 가공함에 의해 (WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편을 가교 결합시킴에 의해 (참고: *예를 들면*, 미국 특허 번호 4,676,980, 및 Brennan 등, *Science*, 229: 81 (1985)); 이중특이적 항체를 생산하기 위하여 류신 지퍼(leucine zipper)를 사용함으로써 (참고:*예를 들어*, Kostelny 등, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 "디아바디" 기술을 사용함으로써 (참고: *예를 들어*, Hollinger 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); 및 단일쇄 Fv(sFv) 이량체를 사용함에 의해 (참고: *예를 들어*, Gruber 등, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); 및 다음 문헌에 기재된 바와 같이 3특이적 항체를 제조함에 의해: *예를 들어*, Tutt 등 *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

[0528] "옥토퍼스 항체"를 포함하는, 3개 이상의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 가공된 항체는 또한 본원에 포함된다 (참고: *예를 들어*, US 2006/0025576A1).

[0529] 본원에서 항체 또는 단편은 또한 타우 및 또 다른 상이한 항원에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이원 작용 Fab" 또는 "DAF"를 포함한다(참고: 예를 들어 US 2008/0069820).

[0530] ***7. 항체 변이체***

[0531] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 상기 항체의 결합 친화도 및/또는 기타 생물학적 특성들을 향상시키는 것이 바람직한 일일 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열로 적당한 변형을 도입하거나 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 상기 변형은 예를 들어, 항체의 아미노산 서열내 잔기들로부터의 결실 및/또는 이들로의 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 결실, 삽입 및 치환의 어떠한 조합이 이루어져서 최종 작제물에 도달할 수 있는데, 단, 상기 최종 작제물은 바람직한 특징, *예컨대*, 항원-결합을 갖는다.

[0532] **a) 치환, 삽입 및 결실 변이체**

[0533] 특정 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환적 돌연변이생성을 위한 목적하는 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 "바람직한 치환."의 제목하에 표 1에서 보여준다. 보다 실질적 변화는 "예시적 치환"의 표제하에 표 1에 제공되고, 추가로 아미노산 측쇄 부류를 참조로 하기에 기재된 바와 같다. 아미노산 치환은 목적하는 활성, *예컨대*, 보유된/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC를 위해 스크리닝된 제품 및 관심 항체에 도입될 수 있다.

표 1

[0534]

본래 잔기	예시적 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr

Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

[0535] 아미노산은 통상의 측쇄 성질에 따라 분류될 수 있다:

[0536] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0537] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0538] (3) 산성: Asp, Glu;

[0539] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0540] (5) 쇄 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;

[0541] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0542] 비-보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원을 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.

[0543] 치환형 변이체의 한 유형은 친계 항체 (*예를 들면* 인간화 또는 인간 항체)의 하나 이상의 초가변 영역 잔기의 치환을 포함한다. 일반적으로 추가의 연구를 위해 선택된 수득한 변이체(들)은 친계 항체와 비교하여 특정 생물학적 성질 (*예를 들어*, 증가된 친화도, 감소된 면역원성)에서 변형(*예를 들어*, 개선)을 갖고/갖거나 상기 친계 항체의 특정 생물학적 성질을 실질적으로 보유한다. 예시적인 치환 변이체는 친화도 성숙 항체이며, 이것은, *예를 들면*, 본원에 기재된 바와 같은 파아지 디스플레이-기반 친화도 성숙 기술을 사용하여 통상적으로 생성될 수 있다. 간략하게, 하나 이상의 HVR 잔기를 돌연변이화하고, 변이체 항체를 파지 상에 디스플레이시키고, 특정 생물학적 활성(*예컨대*, 결합 친화도)에 대해 스크리닝한다.

[0544] 변형(*예컨대*, 치환)은 HVR에서, *예컨대*, 항체 친화도를 개선시키기 위해 이루어질 수 있다. 상기 변경은 HVR "핫스팟," 즉, 체세포 성숙 공정 동안 높은 빈도로 돌연변이하는 코돈에 의해 암호화된 잔기 (참고: *예를 들면*, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), 및/또는 항원과 접촉하는 잔기에서 이루어질 수 있으며, 이때 생성된 변이체 VH 또는 VL가 결합 친화도에 대하여 시험된다. 2차 라이브러리로부터 작제하고 재선택함에 의한 친화성 성숙화가 *예를 들어*, 다음 문헌에 기재되어 있다: Hoogenboom 등 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 등, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)). 친화성 성숙화의 일부 구현예에서, 다양성이 임의의 다양한 방법 (*예를 들어*, 오류 발생 경향 PCR, 쇄 셔플링 또는 올리고뉴클레오티드 지시된 돌연변이생성)에 의한 성숙화를 위해 선택되는 가변 유전자에 도입된다. 이후 2차 라이브러리가 형성된다. 이후 라이브러리를 스크리닝하여 목적하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 식별한다. 다양성을 도입하는 또 다른 방법은 HVR-지시된 접근법을 포함하며, 여기서 몇몇 HVR 잔기(*예컨대*, 한번에 4-6개 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 연관된 HVR 잔기는 특히, *예컨대*, 알라닌 주사 돌연변이생성(alanine scanning mutagenesis) 또는 모델링을 사용하여 식별할 수 있다. 특히, CDR-H3 및 CDR-L3이 흔히 표적화된다.

[0545] 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 이러한 변경이 항체가 항원에 결합하는 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한 하나 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들면, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변형(*예컨대*, 본원에 제공된 바와 같은 보존적 치환)은 HVR에서 이루어질 수 있다. 상기 변경은, 예를 들면, HVR에서 항원 접촉 잔기의 외부일 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정 구현예에서, 각각의 HVR는 변경되지 않거나, 또는 1, 2 또는 3 이하의 아미노산 치환을 함유한다.

[0546] 돌연변이생성을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기들 또는 영역들의 식별을 위해 유용한 방법은 다음 문헌에 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이생성"로 불리운다: Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085. 이 방법에서는, 표적 잔기들(*예컨대*, arg, asp, his, lys, 및 glu와 같은 하전된 잔기)의 잔기 또는 그룹을 식별하고 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(*예컨대*, 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 대체하여 항체와 항원의 상호작용이 영향을 받는지를 측정한다. 추가의 치환은 초기 치환에 대한 기능적 감도를 입증하는 아미노산 위치에서 도입될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 항체와 항원 간의 접촉 지점을 식별하기 위한 항원-항체 복합체의 결정 구조. 상기 접촉 잔기 및 인접 잔기가 치환을 위한 후보물질로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체는 이들이 목적하는 특성을 함유하는지 계측하기 위해 스크리닝될 수 있다.

[0547] 아미노산 서열 삽입은 1 잔기 내지 100 이상 잔기를 함유하는 폴리펩티드 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-

말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열간 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 또 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드 또는 효소(*예컨대*, ADEPT에 대한)에 대한 항체의 N- 또는 C-말단에 융합을 포함한다.

[0548] b) 글리코실화 변이체

[0549] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변형된다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 아미노산 서열을 변경시킴으로써 편리하게 달성될 수 있어서 하나 이상의 글리코실화 부위는 제조 또는 제거된다.

[0550] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 여기에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 천연 항체는 전형적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 대한 N-연결부에 의해 일반적으로 부착되는 분지형, 2분지 올리고당을 포함한다. *예를 들면*, 참고: Wright 등 *TIBTECH* 15:26-32 (1997). 올리고당은 다양한 탄수화물, *예를 들면*, 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토스, 및 시알산, 뿐만 아니라 2분지형 올리고당 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체에서 올리고당의 변형은 특정 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 제조하기 위해 실시될 수 있다.

[0551] 일부 구현예에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결한 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들면, 이러한 항체 중의 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65%, 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은, 예를 들어, WO 2008/077546에 기술된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분광계에 의하여 측정 시, Asn 297에 부착된 모든 당구조(glycostructure) (예를 들어, 복합체, 혼성체 및 고 만노스 구조)의 총합과 비교하여, Asn297에서의 당 쇄 내의 푸코스의 평균 양을 산출함으로써 측정될 수 있다. Asn297은 Fc 영역에서의 약 위치 297 (Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에 배치된 아스파라긴 잔기를 언급하지만; 그러나, Asn297은, 항체내 작은 서열 변이로 인해, 위치 297의 약 ± 3 아미노산 업스트림 또는 다운스트림, 즉, 위치 294 와 300 사이에 또한 배치될 수 있다. 이와 같은 푸코실화 변이체는 ADCC 작용을 향상시킬 가능성이 있다. *예를 들면*, 미국 특허 공보 제US 2003/0157108호(Presta, L.); US 제2004/0093621호(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)를 참조한다. "탈푸코실화된" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체와 관련된 공보의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki 등 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 하기를 포함한다: 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포(Ripka 등 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); 미국 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams 등, 특히 실시예 11), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실전달효소 유전자, *FUT8*, 녹아웃 CHO 세포 (참고: *예를 들면*, Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. 등, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107).

[0552] 항체 변이체는 이등분한 올리고당으로 추가 제공되고, *예를 들면*, 여기에서 항체의 Fc 영역에 부착된 2분지 올리고당은 GlcNAc에 의해 이등분된다. 상기 항체 변이체는 푸코실화를 감소시킬 수 있고/있거나 ADCC 기능을 개선시킬 수 있다. 상기 항체 변이체의 예는, *예를 들면*, WO 2003/011878 (Jean-Mairet 등); 미국 특허 번호 6,602,684 (Umana 등); 및 US 2005/0123546 (Umana 등)에 기재된다. Fc 영역에 부착된 올리고당에서 적어도 하나의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 상기 항체 변이체는 CDC 기능을 개선시킬 수 있다. 상기 항체 변이체는, *예를 들면*, WO 1997/30087 (Patel 등); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에 기재된다.

[0553] c) Fc 영역 변이체

[0554] 특정 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 본원에 제공된 항체의 Fc 영역속에 도입될 수 있고, 그렇게 함으로써 Fc 영역 변이체를 발생시킨다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (*예를 들면* 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (*예를 들면*, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0555] 특정 구현예에서, 본 발명은 *생체내* 항체의 반감기가 여전히 특정 효과기 기능 (예컨대 보체 및 ADCC)이 중요한 적용에 대해 바람직한 후보자에 불필요한 또는 유해하게 하는, 모든 효과기 기능은 아니지만 일부를 보유하는 항체 변이체를 고려한다. *시험관내* 및/또는 *생체내* 세포독성 검정은 CDC 및/또는 ADCC 활성의 경감/고갈을 식별

하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들면, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정은 항체가 FcγR 결합이 부족하지만 (따라서 유사하게 ADCC 활성 부족), FcRn 결합 능력을 보유하는 것을 확보하기 위해 수행될 수 있다. ADCC, NK 세포 매개용 1차 세포는 FcγRIII 만을 발현하고, 반면에 단핵구는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII을 발현한다. 조혈 세포상의 FcR 발현은 다음 문헌의 464 페이지 상의 표 3에 요약되어 있다: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). 해당 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 *시험관내* 검정의 비-제한적인 예는 하기에 기재된다: 미국 특허 번호 5,500,362 (참고: *예를 들면*, Hellstrom, I. 등 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 및 Hellstrom, I 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (참고: Bruggemann, M. 등, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). 대안적으로, 하기와 같은 비-방사성 검정 방법이 사용될 수 있다: 예를 들어, 유동 세포측정을 위한 ACTI™ 비-방사성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 및 CytoTox 96® 비-방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI). 그와 같은 검정을 위해 유용한 효과기 세포에는 말초 혈액 단핵구(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포가 포함된다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 관심 분자의 ADCC 활성은 하기에서 *생체내* 평가된다: *예를 들면*, 하기에 기술된 바와 같은 동물 모델: Clynes 등 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). C1q 결합 검정은 또한 항체가 C1q에 결합할 수 없음에 따라서 CDC 활성이 부재임을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 참고: *예를 들면*, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다 (참고: 예를 들면, Gazzano-Santoro 등, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. 등, *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 *생체내* 청소능/반감기 계측은 또한 당해분야에서 공지된 방법을 이용하여 수행될 수 있다 (참고: *예를 들면*, Petkova, S.B. 등, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[0556] 감소된 효과기 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 하나 이상의 치환을 갖는 것을 포함한다 (미국 특허 번호 6,737,056). 상기 Fc 돌연변이체는, 알라닌에 대해 잔기 265 및 297의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하여, 2 이상의 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다 (미국 특허 번호 7,332,581).

[0557] FcR로의 개선되거나 감쇠된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재되어 있다. (*예를 들어*, 하기 참고: 미국 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 및 Shields 등, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)).

[0558] 특정 구현예에서, 항체 변이체는 ADCC를 향상시키는 하나 이상의 아미노산 치환, *예컨대*, Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334에서의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다(잔기의 EU 넘버링).

[0559] 일부 구현예에서, 변경은 *예를 들어* 하기에 기술된 바와 같이, 변경된 (즉, 개선되거나 감쇠된) C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 유발하는 Fc 영역 내에서 제조된다: 미국 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642, 및 Idusogie 등 *J. Immunol.* 164: 4178:-4184 (2000).

[0560] 증가된 반감기 및 태아로의 모체 IgG의 이동에 원인으로 작용하는, 신생아 Fc 수용체 (FcRn)로의 개선된 결합을 갖는 항체 (Guyer 등, *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim 등, *J. Immunol.* 24:249 (1994))가 US2005/0014934A1 (Hinton 등)에 기재된다. 상기 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선하는 그안에 하나 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311,312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434의 하나 이상에서 치환, *예를 들면*, Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것을 포함한다 (미국 특허 번호 7,371,826).

[0561] Fc 영역 변이체의 다른 예에 관하여 또한 하기를 참고한다: Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); 미국 특허 번호 5,648,260; 미국 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351.

[0562] **d) <u>시스테인 가공된 항체 변이체</u>**

[0563] 특정 구현예에서, 시스테인 가공된 항체, *예를 들면*, 항체의 하나 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환되는 "thioMAb"를 제조하는 것이 바람직할 수 있다. 특정 구현예에서, 치환된 잔기는 항체의 접근가능한 부위에서 발생한다. 상기 잔기를 시스테인으로 치환시킴으로써, 반응성 티올기는 그렇게 함으로써 항체의 접근가능한 부위에 배치되고, 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 중간체에 항체를 콘주게이트하는데 사용되어, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 면역콘주게이트를 제조할 수 있다. 특정 구현예에서, 하기의 잔기들 중 임의의 하나 이상은 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205 (카밧 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스테인이 가공된 항체는 *예컨대*, 미국 특허 제7,521,541호에 기술된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0564] e) **항체 유도체**

[0565] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 당업계에 공지되어 있고 쉽게 이용 가능한 추가의 비단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 비제한적으로 수용성 폴리머를 포함한다. 수용성 폴리머의 비제한적 예에는, 비제한적으로, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 코폴리머, 카복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 코폴리머, 폴리아미노산(호모폴리머 또는 랜덤 코폴리머), 및 덱스트란 또는 폴리(n-비닐피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 호모폴리머, 프롤리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 코폴리머, 폴리옥시에틸화된 폴리올(*예컨대*, 글리세롤), 폴리비닐 알코올 및 이들의 혼합물이 포함된다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 물에서 그 안정성 때문에 제조시 이점을 가질 수 있다. 폴리머는 임의의 분자량일 수 있고, 그리고 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 폴리머의 수는 다양할 수 있고, 만일 1개 초과 폴리머가 부착되면, 이들은 동일 또는 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용된 폴리머의 수 및/또는 유형은, 만일 항체 유도체가 한정된 조건하에서의 요법 등에서 사용된다면, 비제한적으로, 개선되는 항체의 특정한 특성 또는 기능을 포함하는 고려사항에 기반하여 결정될 수 있다.

[0566] 또 다른 구현예에서, 방사선에 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 비단백질성 모이어티 및 항체의 콘주게이트가 제공된다. 일부 구현예에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다 (참고: Kam 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 파장일 수 있으며, 보통의 세포에는 유해하지 않지만 비단백질성 모이어티를 항체-비단백질성 모이어티에 근접한 세포가 사멸하는 온도로 가열시키는 파장을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0567] **B. 재조합 방법 및 조성물**

[0568] 항체는, *예를 들면*, 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 바와 같이 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 제조할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항-타우 항체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열(*예컨대*, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)를 암호화할 수 있다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (*예를 들면*, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 한 상기 구현예에서, 숙주 세포는 하기를 포함한다 (*예를 들면*, 하기로 변형된다): (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵 세포, *예컨대*, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프양 세포(*예컨대*, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 일부 구현예에서, 항-타우 항체를 제조하는 방법이 제공되고, 여기서, 상기 방법은 항체의 발현을 위해 적합한 조건 하에서 상기 제공된 바와 같이 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하고 임의로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0569] 항-타우 항체의 재조합 생산을 위해, *예를 들면*, 상기에서 기재된 바와 같이, 항체를 암호화하는 핵산은 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터에 단리 및 삽입된다. 이러한 핵산은 통상의 과정들(*예컨대*, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용함으로써)을 사용하여 쉽게 단리하고 서열분석할 수 있다.

[0570] 항체-암호화 벡터의 클로닝 및 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기재된 원핵 세포 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, 항체는, 특히 글리코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않은 경우, 박테리아에서 생산될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현에 대해, 참고: *예를 들면*, 미국 특허 번호 5,648,237, 5,789,199, 및 5,840,523. [또한, 참고: Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, (*이. 콜라이*에서의 항체 단편의 발현을 기술)]. 발현 이후, 항체는 박테리아 세포 페이스트로부터 가용성 분획으로 단리될 수 있고 추가로 정제될 수 있다.

[0571] 원핵생물 이외에, 글리코실화 경로가 "인간화"되어 일부 또는 전부 인간 글리코실화된 패턴을 갖는 항체를 생성할 수 있는 진균 및 효모 균주를 포함한 사상균 또는 효모균과 같은 진핵 미생물이 항체-암호화 벡터를 위한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. [참고: Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), 및 Li 등, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)].

[0572] 글리코실화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다중세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유도된

다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 곤충 세포와 함께, 특히 스포도프테라 프루지페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염에 사용될 수 있는 수많은 바큘로바이러스 균주가 식별된다.

[0573] 식물 세포 배양물이 또한 숙주로서 이용될 수 있다. *참고, 예를 들면*, 미국 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, 및 6,417,429 (형질전환 식물에서 항체 생산용 PLANTIBODIES™ 기술 기재).

[0574] 척추동물 세포는 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 현탁제에서 성장하도록 적응되는 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 하기이다: SV40 (COS-7)에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 계통; 인간 배아 신장 계통 (*예를 들면*, Graham 등, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에 기재된 바와 같이 293 또는 293 세포); 어린 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (*예를 들면*, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA); 개과(canine) 신장 세포 (MDCK; 버팔로 랫트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유선 종양 (MMT 060562); *예를 들면*, Mather 등, *Annals* N.Y. *Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 기재된 바와 같은 TRI 세포); MRC 5 세포; 및 FS4 세포. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포를 포함하고, 이는 하기를 포함한다: DHFR$^-$ CHO 세포 (참고: Urlaub 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예컨대 Y0, NS0 및 Sp2/0. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 참고: *예를 들면*, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

[0575] C. 검정

[0576] 본원에 제공된 항-타우 항체는 당해기술에서 공지된 다양한 검정에 의해 그 물리적/화학 특성 및/또는 생물학적 활성으로 식별, 스크리닝, 또는 특징화될 수 있다.

[0577] *1. 결합 검정 및 기타 검정*

[0578] 일 양태에서, 본 발명의 항체는, *예를 들면*, 공지된 방법 예컨대 ELISA, 웨스턴 블롯 등에 의해 그 항원 결합 활성에 대해 시험된다.

[0579] 또 다른 양태에서, 경쟁 검정은 타우에의 결합을 위해 본원에 기술된 항체와 경쟁하는 항체를 식별하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 경쟁 항체는 15C6-A7, 63H3-D8, 64B9-F12, 123E9-A1, 7A11C12, 231G3F10, 30A1C9, 211G6-B6, 77D1-D2, 71H8-D6, 307H3E8, 63H3-D8, 64B9-F12, 72E12-H9, 30D12-B5, 49G10-F4, 및 65B1-A2에 의해 결합되는 동일한 에피토프(예를 들어, 선형 또는 입체 배좌의 에피토프)에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 1-51의 내부에 있는 에피토프에 결합하나, 항체 hu37D3-H9.v28.A4와 경쟁하지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 1-15, 10-24, 19-33, 19-42, 28-42, 28-44, 37-44, 또는 37-51 내의 에피토프에 결합하나, 항체 hu37D3-H9.v28.A4와 경쟁하지 않는다. 항체가 결합하는 에피토프를 맵핑하기 위한 세부적인 예시적 방법은 다음 문헌에 제공되어 있다: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

[0580] 예시적인 경쟁 검정에서, 고정화된 타우 (예컨대 모노머성 타우)는 타우 (*예컨대*, 본원에 기술된 임의의 항체, 예컨대 hu37D3-H9.v28.A4)에 결합하는 제1 표지된 항체 및 타우에의 결합을 위해 제1 항체와 경쟁하는 그 능력에 대해 시험되는 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액에서 항온처리된다. 제2 항체는 하이브리도마 상청액 중에 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정화된 타우는 제2 비표지된 항체가 아닌 제1 표지된 항체를 포함하는 용액에서 항온처리된다. 타우로의 제1 항체의 결합에 허용된 조건 하에서 항온처리 이후, 과잉의 미결합된 항체는 제거되고, 고정화된 타우에 연관된 표지의 양이 측정된다. 만일 고정화된 타우에 연관된 표지의 양이 대조군 샘플에 비하여 시험 샘플에서 실질적으로 감소되면, 그러면 그것은 제2 항체가 타우에 결합을 위해 제1 항체와 경쟁하는 것을 나타낸다. 참고: Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

[0581] *2. 활성 검정*

[0582] 일 양태에서, 검정은 생물학적 활성을 갖는 항-타우 (*예컨대*, pan-타우) 항체를 식별하기 위해 제공된다. 생물학적 활성은, *예를 들면*, 타우 (*예를 들면*, 모노머성 타우, 올리고머성 타우, 비-인산화된 타우, 및 인산화된 타우)의 다중 형태로 상기 항체의 결합 및 타우 단백질 (*예를 들면*, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 비-인산화된 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 불용성 비-인산화된 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 뇌, *예를 들면*, 뇌 피질 및/또는 해마에서 과인산화된 타우를 함유하는 쌍형성된 나선형 필라멘

트)의 수준 감소를 포함할 수 있다. *생체내* 및/또는 *시험관내*에서 이러한 생물학적 활성을 갖는 항체가 또한 제공된다.

[0583] 특정 구현예에서, 본 발명의 항체는 상기 생물학적 활성에 대해 시험된다. 예를 들어, 타우병증의 동물 모델, 예컨대 타우 형질전환 마우스 (*예를 들면*, P301L)은, 뇌 부문, 및 예를 들어, 형질전환 마우스의 뇌에서 신경섬유 엉킴에 항-타우 항체의 결합을 검출하는데 사용될 수 있다. 또한, 타우병증의 동물 모델, 예컨대 타우 형질전환 마우스 (*예를 들면*, P301L)은 항-타우 항체로 처리될 수 있고 당해 기술에서 공지된 실험적 기술은 상기 처리가 마우스 뇌에서 (*예를 들면*, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 타우 단백질 (*예를 들면*, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 가용성 비-인산화된 타우, 총 불용성 타우, 불용성 인산화된 타우, 불용성 비-인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍형성된 나선형 필라멘트)의 수준을 감소시키는지 여부를 평가하는데 사용될 수 있다.

[0584] **D. 면역콘주게이트**

[0585] 본 발명은 또한, 하나 이상의 기타 치료제, 또는 방사성 동위원소에 콘주게이트된 본원의 항-타우 항체를 포함하는 면역콘주게이트를 제공한다.

[0586] 또 다른 구현예에서, 면역콘주게이트는 본원에 기술된 바와 같이, 방사성 원자에 콘주게이트되어 방사콘주게이트를 형성하는 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사콘주게이트의 생산을 위해 사용가능하다. 예시는 하기를 포함한다: At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} 및 Lu의 방사성 동위원소. 방사콘주게이트가 검출을 위해 사용되는 경우, 이것은 신티그래프 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들면 tc99m 또는 I123, 또는 핵자기 공명(NMR) 영상화(자기 공명 영상화, mri로도 공지됨)를 위한 스핀 표지, 예를 들면, 아이오딘-123, 아이오딘-131, 인듐-111, 불소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.

[0587] 항체의 콘주게이트는 다양한 이작용성 단백질 커플링제, 예를 들면, N-석신이미딜-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트(SPDP), 석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이작용성 유도체(예를 들면, 디메틸 아디프이미데이트 HCl), 활성 에스테르(예를 들면, 디석신이미딜 수베레이트), 알데히드(예를 들면, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물(예를 들면, 비스(p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예를 들면, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예를 들면, 톨루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물(예를 들면, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 리신 면역독소는 Vitetta 등, *Science* 238:1098 (1987)에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이토벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)이 항체에의 방사성 뉴클레오티드의 콘주게이션을 위한 예시적인 킬레이트제이다. 참고: WO94/11026. 상기 링커는 상기 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "분할될 수 있는 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산-불안정 링커, 펩티다제-민감성 링커, 광불안정성 링커, 디메틸 링커 또는 이황화물-함유 링커 (Chari 등, *Cancer Res.* 52: 127-131 (1992); 미국 특허 제5,208,020호)가 사용될 수 있다.

[0588] 본원의 면역콘주게이트 또는 ADC는 본원에서 명백히 고안되는데, 비제한적으로 이와 같은 콘주게이트는 가교결합 시약, 비제한적으로, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설포-EMCS, 설포-GMBS, 설포-KMUS, 설포-MBS, 설포-SIAB, 설포-SMCC 및 설포-SMPB 및 SVSB(숙신이미딜-(4-비닐술폰)벤조에이트)(*예컨대*, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A에서 상업적으로 확보 가능함)으로 제조된다.

[0589] **E. 진단 및 검출을 위한 방법 및 조성물**

[0590] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 임의의 항-타우 항체는 생물학적 샘플에서 타우의 존재 검출에 유용하다. 본원에서 사용되는 용어 "검출하는"은 정량적 또는 정성적 검출을 포괄한다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직, 예컨대 뇌척수액, 뇌 (예를 들면, 뇌 피질 또는 해마)의 세포 또는 조직, 또는 혈액을 포함한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 뇌척수 유체이다.

[0591] 일부 구현예에서, 진단 또는 검출 방법에 사용하기 위한 항-타우 항체가 제공된다. 추가 양태에서, 생물학적 샘플 중에 타우의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 방법은 항-타우 항체의 타우로의 결합을 허용하는 조건하에서 본원에 기재된 바와 같은 항-타우 항체와 생물학적 샘플을 접촉시키고 복합체가 항-타우 항체와 타우간에 형성되는지의 여부를 검출함을 포함한다. 상기 방법은 *시험관내* 또는 *생체내* 방법일 수 있다. 게다가, 시험 생물학적 샘플에서 항-타우 항체와 타우 사이 형성된 복합체는 대조군 생물학적 샘플 (예를 들면,

건강한 대상체 또는 대상체들로부터 생물학적 샘플)에서 형성된 복합체와 비교될 수 있다. 시험 생물학적 샘플에서 항-타우 항체와 타우 사이 형성된 복합체의 양은 또한 정량화될 수 있고 대조군 생물학적 샘플 (예를 들면, 건강한 대상체 또는 대상체들로부터 생물학적 샘플)의 양과 또는 건강한 대상체에서 형성된다고 공지된 복합체의 평균 양과 비교될 수 있다.

[0592] 일부 구현예에서, *예를 들면*, 타우가 환자의 선택용 바이오마커인 경우, 항-타우 항체가 사용되어 항-타우 항체를 이용한 요법에 자격있는 대상체를 선택하는데 사용된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항-타우 (예를 들면, pan-타우) 항체는 상기 대상체가 타우 단백질 질환 또는 장애를 갖는지 여부, 또는 상기 대상체가 타우 단백질 질환 또는 장애에 고위험인(또는 이에 소인이 있는)지 여부를 검출하는데 사용된다.

[0593] 본 발명의 항체를 이용하여 진단될 수 있는 예시적인 질환 또는 장애는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애, 및 신경섬유 엉킴 또는 신경망실의 형성에 의해 야기된 또는 이와 연관된 질환 또는 장애를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체를 이용하여 진단될 수 있는 질환 또는 장애는 추리, 상황 판단, 기억 수용력, 학습, 및/또는 특별한 주행을 포함하는 인지 기능의 손상 또는 상실에서 명시되는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애를 포함한다. 특히, 본 발명의 항체를 이용하여 진단될 수 있는 질환 또는 장애는 타우병증, 예컨대 신경퇴행성 타우병증을 포함한다. 본 발명의 항체를 사용하여 진단될 수 있는 예시적 질환 또는 장애는 비제한적으로 하기를 포함한다: 알츠하이머 질환, 크로이펠츠-야콥병, 권투선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만-슈트로이슬러-샤잉커 질환, 봉입체 근염, 프리온 단백질 뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌 손상, 팜의 근위축 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합증, 신경섬유 엉킴을 수반한 비-괌 운동 뉴런 질환, 은친화성 입자 치매, 피질기저 퇴행증, 석회화를 수반한 미만성 신경섬유 엉킴, 전두측두엽 치매, 염색체 17에 연결된 파킨슨증을 수반한 전두측두 치매, 할레보르덴-스파츠 질환, 다계통 위축증, 니만-피크병 유형 C, 팔리도-폰토-니그랄 변성, 피크병, 진행성 피질하 신경교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화 범뇌염, 신경섬유엉킴 단독 치매 (또는 신경섬유엉킴 우세 치매), 뇌염후 파킨슨증, 및 근긴장성 이영양증. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체를 이용하여 진단될 수 있는 장애는 알츠하이머 질환 (AD)이다. 일부 구현예에서, 타우 단백질 관련 질환은 PART (원발성 노화-관련 타우병증), 신경섬유엉킴 우세 치매, 아급성 경화성 범뇌염, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 구상 신경교 포함체를 갖는 백질 타우병증, 루이체 치매 (LBD), 경도 인지 장애 (MCI), 녹내장, 가족성 영국 치매, 가족성 덴마크 치매, 과들루프 파킨슨증, 뇌 철분 축적을 수반하는 신경퇴행, SLC9A6-관련 정신 지체, 다발성 경화증, HIV-관련 치매, 노년성 심장 아밀로이드증, 및 헌팅턴병으로부터 선택된다.

[0594] 특정 구현예에서, 표지된 항-타우 항체가 제공된다. 표지는 간접적으로 *예를 들어*, 효소 반응 또는 분자 상호작용을 통해 검출되는 효소 또는 리간드와 같은 모이어티뿐만 아니라 직접적으로 검출되는 표지 또는 모이어티 (예를 들어, 형광, 발색단, 전자-밀집, 화학발광 및 방사성 표지)를 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 예시적인 표지는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 방사성 동위원소 ^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H, 및 ^{131}I, 형광단 예컨대 희토류 킬레이트 또는 플루오레신 및 그 유도체, 로다민 및 그 유도체, 단실, 엄벨리페론, 루세리페라제, *예를 들면*, 반딧불 루시퍼라제 및 박테리아 루시퍼라제 (미국 특허 번호 4,737,456), 루시페린, 2,3-디하이드로프탈라진디온, 호스래디쉬 퍼옥시다제 (HRP), 알칼리 포스파타제, β-갈락토시다제, 글루코아밀라아제, 리소자임, 당류 옥시다제, *예를 들면*, 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제, 및 글루코스-6-포스페이트 탈수소효소, 염료 전구체, 예컨대 HRP를 산화하기 위해 과산화수소를 사용하는 효소로 커플링된, 헤테로환계 옥시다제 예컨대 우리카제 및 잔틴 옥시다제, 락토퍼옥시다제, 또는 마이크로퍼옥시다제, 비오틴/아비딘, 스핀 표지, 박테리오파아지 표지, 무변성 유리 라디칼, 등.

[0595] 일부 경우에, 타우 중간-도메인(예를 들어, 아미노산 159-224)을 검출하는 진단 검정법은, 타우 단백질의 광범위한 단편화에 기인하여, 타우의 N-말단 영역의 존재량(abundance)을 정확하게 반영하지 않을 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 대상체로부터의 샘플 중에서 타우를 검출하는 방법은, 타우의 N-말단 영역에 결합하는 항체에 의해 타우를 검출하는 단계를 포함한다. 이러한 항체는 예를 들어 대상체로부터의 샘플 중의 타우의 N-말단 영역의 존재량을 더욱 정확하게 결정하는데 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 타우의 N-말단 영역에 결합하는 항-타우 항체를 사용하게 되면, 타우의 중간-도메인을 검출하는 기존의 타우 진단법과는 대조적으로, 환자가 타우의 N-말단 영역에 결합하는 항-타우 항체에 의한 치료에 반응할 가능성이 높을지에 대한 더욱 정확한 예측을 할 수 있도록 한다. 일부 구현예에서, 검출에 사용되는 항-타우 항체는 치료에 사용되는 치료적인 항-타우 항체와 경쟁하지 않는다. 일부 이러한 구현에에서, 검출에 사용되는 항-타우 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 1-15, 10-24, 19-33, 19-42, 28-42, 28-44, 37-44, 또는 37-51 내의 에피토프에 결합한다. 검출을 위해 비-경쟁적인 항체를 사용함으로서, 일부 구현예에서는, 치료 항체 표적 포착 (target engagement)의 더욱 정확한 측

정을 할 수 있다.

[0596] 타우의 2N 동형체의 수준은 (1) 섬유성 CNS 타우 병증의 존재량, 및 (2) 인지 장애의 진행 속도에 대한 예후일 수 있다고 여겨진다. 따라서, 일부 구현예에서, 타우의 2N 동형체에 결합하는 항-타우 항체는 질병의 진행을 모니터링하고, 및/또는 질병을 모니터링하는데 유용할 수 있다.

[0597] **F. 약제학적 제제**

[0598] 본원에 기재된 바와 같은 항-타우 항체의 약제학적 제제는 목적하는 정도의 순도를 갖는 상기 항체를 하나 이상의 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 및/또는 부형제와 혼합함에 의해 제조된다 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)) (동결건조된 제형 또는 수용액 형태로). 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 및 부형제는 이용된 투여량 및 농도에서 수용자에 일반적으로 비독성이고, 비제한적으로 하기를 포함한다: 멸균수, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 주기로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스, 또는 덱스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당류, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 짝이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물(*예를 들면*, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG). 본원에서 예시적 약제학적으로 허용가능한 담체는 간질 약물 분산제, 예를 들어, 가용성 중성-활성 하이알루로니다제 당단백질 (sHASEGP), 예를 들어, 인간 가용성 PH-20 하이알루로니다제 당단백질, 예를 들어, rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.)을 추가로 포함한다. rHuPH20을 포함하는, 특정 예시적인 sHASEGP 및 사용 방법이 미국 특허 공개 번호 2005/0260186 및 2006/0104968에 기재된다. 일 양태에서, sHASEGP는 하나 이상의 부가의 글리코사미노글리카나제 (예: 콘드로이티나제)와 조합된다.

[0599] 예시적인 동결건조된 항체 제형은 US 특허 제6,267,958호에 기재되어 있다. 수성 항체 제형은 미국 특허 번호 6,171,586 및 WO2006/044908에 기재된 것을 포함하고, 후자 제형은 히스티딘-아세테이트 완충제를 포함한다.

[0600] 본원에서 상기 제형은 또한 치료될 특정 적응증에 필요한 1 초과의 활성 성분, 바람직하게는 서로에 역으로 영향을 주지 않는 상보적 활성을 갖는 것들을 함유할 수 있다. 상기 활성 성분은 의도된 목적을 위해 효과적인 양으로 배합되어 존재한다.

[0601] 활성 성분들은 예를 들어, 코나세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합화에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포좀, 알부민 미소구, 나노입자 및 나노캡슐) 중에 또는 마크로에멀젼 중에 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 중에 포집될 수 있다. 상기 기술은 하기에서 개시되어 있다: *Remington's Pharmaceutical Sciences,* 16판, Osol, A. Ed. (1980).

[0602] 지속-방출 제제는 제조될 수 있다. 서방출 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투성 매트릭스를 포함하며, 당해 매트릭스는 성형품, *예컨대*, 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태이다.

[0603] *생체내* 투여용으로 사용될 제형은 일반적으로 멸균성이다. 멸균은, *예를 들면*, 멸균된 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성될 수 있다.

[0604] **G. 치료 방법 및 조성물**

[0605] 본원에 제공된 임의의 항-타우 항체는 치료 방법에서 사용될 수 있다.

[0606] 일 양태에서, 약제로서의 사용을 위한 항-타우 항체가 제공된다. 추가 측면에서, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애 치료에서 사용하기 위한 항-타우 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 신경섬유 엉킴 또는 신경망실의 형성에 의해 야기된 또는 이와연관된 질환 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한 항-타우 항체가 제공된다. 특정한 구현예에서, 타우병증 예컨대 신경퇴행성 타우병증 치료에서 사용하기 위한 항-타우 항체가 제공된다. 항-타우 항체로 치료될 수 있는 치료될 수 있는 예시적 타우 단백질 관련 질환 또는 장애는 비제한적으로 하기를 포함한다: 알츠하이머 질환, 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 크로이펠츠-야콥병, 권투선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만-슈트로이슬러-샤잉커 질환, 봉입체 근염, 프리온 단백질 뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌 손상, 괌의

근위축 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합증, 신경섬유 엉킴을 수반한 비-괌 운동 뉴런 질환, 은친화성 입자 치매, 피질기저 퇴행증, 석회화를 수반한 미만성 신경섬유 엉킴, 전두측두엽 치매, 염색체 17에 연결된 파킨슨증을 수반한 전두측두 치매, 할레보르덴-스파츠 질환, 다계통 위축증, 니만-피크병 유형 C, 팔리도-폰토-니그랄 변성, 피크병, 진행성 피질하 신경교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화 범뇌염, 신경섬유엉킴 단독 치매(또는 신경섬유엉킴 우세 치매), 뇌염후 파킨슨증, 및 근긴장성 이영양증. 일부 구현예에서, 항-타우 항체로 치료될 수 있는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애는 PART (원발성 노화-관련 타우병증), 신경섬유엉킴 우세 치매, 아급성 경화성 범뇌염, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 구상 신경교 포함체를 갖는 백질 타우병증, 루이체 치매 (LBD), 경도 인지 장애 (MCI), 녹내장, 가족성 영국 치매, 가족성 덴마크 치매, 과들루프 파킨슨증, 뇌 철분 축적을 수반하는 신경퇴행, SLC9A6-관련 정신 지체, 다발성 경화증, HIV-관련 치매, 노년성 심장 아밀로이드증, 및 헌팅턴병을 포함한다. 일부 구현예에서, 알츠하이머 질환 (AD) 치료에서 사용하기 위한 항-타우 항체가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 중간 정도의 AD, 경도 내지 중간 정도 AD, 경증 AD, 조기 AD, 또는 전구 AD 치료에서 사용하기 위한 항-타우 항체가 본원에 제공된다. 게다가, 항-타우 항체로 처리될 수 있는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애는 인지 기능, 예컨대 추리, 상황 판단, 기억 수용력, 학습, 및/또는 특별한 주행의 손상 또는 상실에서 명시되는 질환 또는 장애를 포함한다. 특정 구현예에서, 치료 방법에서 사용을 위한 항-타우 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 본 발명은, 개체에 유효량의 항-타우 항체의 투여를 포함하는, 상기 기재된 타우 연관된 질환 또는 장애의 임의의 하나를 갖는, 개체의 치료 방법에서 사용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 하나의 상기 구현예에서, 상기 방법은 *예를 들어*, 하기 기재된 바와 같이 적어도 하나의 치료제의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0607] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 MMSE 스코어가 20 내지 30, 20 내지 26, 24 내지 30, 21 내지 26, 22 내지 26, 22 내지 28, 23 내지 26, 24 내지 26, 또는 25 내지 26인 개체를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 환자는 MMSE 스코어가 22 내지 26이다. 본원에 사용된 바와 같은, 2개 숫자 사이의 MMSE 스코어는 상기 범위의 각각의 말단에서의 숫자를 포함한다. 예를 들어, 22 내지 26의 MMSE 스코어는 22 및 26의 MMSE 스코어를 포함한다.

[0608] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는, '타우 양성'인 개체, 예컨대, 타우 단백질 연관된 장애의 전형적인 뇌 타우 증착물을 갖는 환자, 예컨대, 양성 타우 PET 스캔을 갖는 환자를 치료하는데 사용된다.

[0609] 추가 구현예에서, 본 발명은 개체에서 타우 단백질 (*예를 들면*, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍형성된 나선형 필라멘트)의 수준의 감소에서 사용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 예를 들어 상기 감소는 뇌에서 (*예를 들면*, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명은 인산화된 타우의 수준의 감소에서 사용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 불용성 타우 (*예컨대*, 불용성 인산화된 타우)의 수준의 감소에서 사용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 과인산화된 타우의 수준의 감소에서 사용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 뇌 조직에서 (*예를 들면*, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 쌍형성된 나선형 필라멘트 (*예를 들면*, 과인산화된 타우를 함유하는 쌍형성된 나선형 필라멘트)의 수준의 감소에서 사용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 타우 단백질의 수준을 감소시키기 위해 개체에 유효량의 항-타우 항체의 투여를 포함하는 개체내의 뇌에서 (*예를 들면*, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 타우 단백질 (*예를 들면*, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍형성된 나선형 필라멘트)의 수준의 감소 방법에서 사용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 상기 구현예 중 임의의 것에 따라, "개체"는 포유동물, 바람직하게는, 인간이다.

[0610] 일부 구현예에서, 본 발명은, 예를 들어, 개체의 뇌에서 (*예를 들면*, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 타우 단백질 (*예를 들면*, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍형성된 나선형 필라멘트)의 수준의 조정에서 사용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다.

[0611] 추가 양태에서, 본 발명은 약제의 제작 또는 제조에서 항-타우 항체의 용도를 위해 제공한다. 일부 구현예에서, 약제는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 치료용이다. 타우 단백질 관련 질환 또는 장애는 신경섬유 엉킴 또는 신경망실의 형성에 의해 야기된 또는 이와 연관된 질환 또는 장애일 수 있다. 특정한 구현예에서, 약제는 타우병증 예컨대 신경퇴행성 타우병증의 치료용이다. 특이적 구현예에서, 약제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료용이다: 알츠하이머 질환 (AD), 크로이펠츠-야콥병, 권투선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만-슈트로이슬러-샤잉커 질환, 봉입체 근염, 프리온 단백질 뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌 손상, 괌

의 근위축 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합증, 신경섬유 엉킴을 수반한 비-괌인 운동 뉴런 질환, 은친화성 입자 치매, 피질기저 퇴행증, 석회화를 수반한 미만성 신경섬유 엉킴, 전두측두엽 치매, 염색체 17에 연결된 파킨슨증을 수반한 전두측두 치매, 할레보르덴-스파츠 질환, 다계통 위축증, 니만-피크병 유형 C, 팔리도-폰토-니그랄 변성, 피크병, 진행성 피질하 신경교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화 범뇌염, 신경섬유엉킴 단독 치매(또는 신경섬유엉킴 우세 치매), 뇌염후 파킨슨증, 및 근긴장성 이영양증. 일부 구현예에서, 약제는 PART (원발성 노화-관련 타우병증), 신경섬유엉킴 우세 치매, 아급성 경화성 범뇌염, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 구상 신경교 포함체를 갖는 백질 타우병증, 루이체 치매 (LBD), 경도 인지 장애 (MCI), 녹내장, 가족성 영국 치매, 가족성 덴마크 치매, 과들루프 파킨슨증, 뇌 철분 축적을 수반하는 신경퇴행, SLC9A6-관련 정신 지체, 다발성 경화증, HIV-관련 치매, 노년성 심장 아밀로이드증, 및 헌팅턴병의 치료를 위한 것이다. 일부 구현예에서, 약제는 AD의 치료를 위한 것이다. 특정한 구현예에서, 약제는 인지 기능, 예컨대 추리, 상황 판단, 기억 수용력, 학습, 또는 특별한 주행의 손상 또는 상실에서 명시되는 타우 연관된 질환 또는 장애의 치료용이다. 일 추가 구현예에서, 약제는 상기 질환을 갖는 개체에 유효량의 약제의 투여를 포함하는 상기-열거된 질환 중 하나 (*예를 들면*, 타우병증 예컨대 AD)의 치료 방법에서 사용하기 위한 것이다. 하나의 상기 구현예에서, 상기 방법은 *예를 들어*, 하기 기재된 바와 같이 적어도 하나의 추가 치료제의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0612] 일 추가 구현예에서, 약제는 타우 단백질 (*예를 들면*, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 비-포르포릴화된 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 불용성 인산화된 타우, 불용성 비-포르포릴화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍형성된 나선형 필라멘트)의 수준 감소용이다. 예를 들어, 타우 단백질의 상기 감소는 개체의 뇌에서 (*예를 들면*, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 또는 뇌척수액에서 관측될 수 있다. 일부 구현예에서, 약제 쌍형성된 나선형 필라멘트의 수준의 감소용이다. 일 추가 구현예에서, 약제는 타우 단백질의 수준 감소를 위해 개체에 유효량의 약제의 투여를 포함하는 개체에서 타우 단백질 (*예를 들면*, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍형성된 나선형 필라멘트)의 수준의 감소 방법에서 사용하기 위한 것이다. 상기 구현예 중 임의의 것에 따라, "개체"는 포유동물, 바람직하게는, 인간이다.

[0613] 일 추가 양태에서, 본 발명은 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다. 본원에 제공된 방법에 따라 치료될 수 있는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애는 신경섬유 엉킴 또는 신경망실의 형성에 의해 야기된 또는 이와 연관된 질환 또는 장애를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 타우병증 예컨대 신경퇴행성 타우병증의 치료 방법을 제공한다. 특이적 구현예에서, 본 발명은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다: 알츠하이머 질환, 크로이펠츠-야콥병, 권투선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만-슈트로이슬러-샤잉커 질환, 봉입체 근염, 프리온 단백질 뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌 손상, 괌의 근위축 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합증, 신경섬유 엉킴을 수반한 비-괌인 운동 뉴런 질환, 은친화성 입자 치매, 피질기저 퇴행증, 석회화를 수반한 미만성 신경섬유 엉킴, 전두측두엽 치매, 염색체 17에 연결된 파킨슨증을 수반한 전두측두 치매, 할레보르덴-스파츠 질환, 다계통 위축증, 니만-피크병 유형 C, 팔리도-폰토-니그랄 변성, 피크병, 진행성 피질하 신경교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화 범뇌염, 신경섬유엉킴 단독 치매 (또는 신경섬유엉킴 우세 치매), 뇌염후 파킨슨증, 및 근긴장성 이영양증. 일부 구현예에서, PART (원발성 노화-관련 타우병증), 신경섬유엉킴 우세 치매, 아급성 경화성 범뇌염, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 구상 신경교 포함체를 갖는 백질 타우병증, 루이체 치매 (LBD), 경도 인지 장애 (MCI), 녹내장, 가족성 영국 치매, 가족성 덴마크 치매, 과들루프 파킨슨증, 뇌 철분 축적을 수반하는 신경퇴행, SLC9A6-관련 정신 지체, 다발성 경화증, HIV-관련 치매, 노년성 심장 아밀로이드증, 및 헌팅턴병으로부터 선택된 타우 단백질 관련 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본 발명은 알츠하이머 질환 (AD)을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명은 인지 기능, 예컨대 추리, 상황 판단, 기억 수용력, 학습, 또는 특별한 주행의 손상 또는 상실에서 명시되는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, 상기 기재된 질환 또는 장애 중 임의의 하나를 갖는, 개체에 유효량의 항-타우 항체의 투여를 포함한다. 하나의 상기 구현예에서, 상기 방법은 *예를 들어*, 하기 기재된 바와 같이 적어도 하나의 추가 치료제의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기술된 질환 중 하나를 갖는 개체에 유효량의 항-타우 항체의 투여를 포함한다. 상기 일 구현예에서, 방법은 하기에 기재된 바와 같은 유효량의 적어도 하나의 추가 치료제를 개체에게 투여함을 추가로 포함한다. 상기 구현예 중의 임의의 것에 따라 "개체"는 인간일 수 있다.

[0614] 일 추가 양태에서, 본 발명은 개체에서 타우 단백질 (*예를 들면*, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍형성된 나선형 필라멘트)의 수준의 감소 방법을 제공한다. 예를 들어, 타우 단백질 수준의 상기 감소는 개체의 뇌 (*예를* 들

면, 뇌 피질 및/또는 해마) 또는 뇌척수액에서 관측될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명은 쌍형성된 나선형 필라멘트의 수준의 감소 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 타우 단백질의 수준을 감소시키기 위해 개체에 유효량의 항-타우 항체의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, "개체"는 인간이다.

[0615] 일부 양태에서, 본 발명은 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 완화 방법; 또는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애 (예컨대, 본원에 기술된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들어, AD)의 하나 이상의 증상의 완화용 항-타우 항체를 포함하는 약제 또는 항-타우 항체를 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명은 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 증상의 수치 또는 하나 이상의 증상의 중증도의 감소 방법; 또는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애 (예컨대, 본원에 기술된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들어, AD)의 증상의 수치 또는 하나 이상의 증상의 중증도의 감소용 항-타우 항체를 포함하는 약제 또는 항-타우 항체를 제공한다. 특정한 일 구현예에서, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 증상은 인지의 손상이다. 특정한 일 구현예에서, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 증상은 학습 및/또는 기억의 손상이다. 특정한 일 구현예에서, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 증상은 장기간 기억 손실이다. 특정한 일 구현예에서, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 증상은 치매이다. 일부 구현예에서, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 증상은 혼란, 자극감수성, 공격, 감정 기복, 또는 언어 손상이다. 일부 구현예에서, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 증상은 인지 기능, 예컨대 추리, 상황 판단, 기억 수용력, 및/또는 학습 중 하나 이상의 손상 또는 상실이다. 본원에 제공된 방법은 (*예를 들면*, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 나타내는) 개체에 항-타우 항체의 양 (*예를 들면*, 치료적 유효량)의 투여를 포함한다.

[0616] 특정 양태에서, 본 발명은 인지 기억 수용력의 유지 또는 증가, 또는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애와 연관된 기억 손실의 둔화 방법; 또는 인지 기억 수용력의 유지 또는 증가용 혹은 타우 단백질 관련 질환 또는 장애 (예컨대 본원에 기술된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들어, AD)와 연관된 기억 손실의 둔화용 항-타우 항체를 포함하는 약제 또는 항-타우 항체를 제공한다. 본원에 제공된 방법은 (*예를 들면*, 기억 손실 또는 기억 수용력의 감소의 하나 이상의 증상을 나타내는) 개체에 항-타우 항체의 양 (*예를 들면*, 치료적 유효량)의 투여를 포함한다.

[0617] 일부 양태에서, 본 발명은 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 진행 속도의 감소 방법; 또는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애 (예컨대 본원에 기술된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들어, AD)의 진행 속도 감소용 항-타우 항체를 포함하는 약제 또는 항-타우 항체를 제공한다. 본원에 제공된 방법은 (*예를 들면*, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 나타내는) 개체에 항-타우 항체의 양 (*예를 들면*, 치료적 유효량)의 투여를 포함한다.

[0618] 일부 양태에서, 본 발명은 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 발생 예방 방법; 또는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애 (예컨대 본원에 기술된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들어, AD)의 발생 예방용 항-타우 항체를 포함하는 약제 또는 항-타우 항체를 제공한다. 본원에 제공된 방법은 (*예를 들면*, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 위험에 처한) 개체에 항-타우 항체의 양 (*예를 들면*, 치료적 유효량)의 투여를 포함한다.

[0619] 일부 양태에서, 본 발명은 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 발생의 지연 방법; 또는 타우 단백질 관련 질환 또는 장애 (예컨대 본원에 기술된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들어, AD)의 발생 지연용 항-타우 항체를 포함하는 약제 또는 항-타우 항체를 제공한다. 본원에 제공된 방법은 (*예를 들면*, 타우 단백질 관련 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 나타내는) 개체에 항-타우 항체의 양 (*예를 들면*, 치료적 유효량)의 투여를 포함한다.

[0620] 추가 양태에서, 본 발명은, *예를 들면*, 임의의 상기 치료 방법에서 사용을 위해, 본원에 제공된 임의의 항-타우 항체를 포함하는 약제학적 제제를 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제제는 본원에 제공된 임의의 항-타우 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 제제는 본원에 제공된 임의의 항-타우 항체 및, *예를 들면*, 아래에서 기재된 바와 같이 적어도 하나의 추가 치료제를 포함한다.

[0621] 본 발명의 항체는 요법에서 단독으로 또는 다른 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 항체는 적어도 하나의 추가 치료제와 공-투여될 수 있다.

[0622] 예를 들어, 본 발명에 따른 조성물은 추가의 치료제, 예컨대 생물학적 활성 물질 또는 화합물 예컨대, 예를 들어, 알츠하이머 질환에 관여된 아밀로이드 또는 아밀로이드-유사 단백질 예컨대 아밀로이드 β 단백질과 연관된 질환 및 장애의 그룹인, 타우병증 및/또는 아밀로이드증의 약물에서 사용된 공지된 화합물을 포함하는 다른 조성물과 조합으로 투여될 수 있다.

[0623] 일반적으로, 다른 생물학적 활성 화합물은 뉴런-전달 인핸서, 심리치료적 약물, 아세틸콜린 에스테라제 억제제,

칼슘-통로 차단제, 생체 아민, 벤조디아제핀 신경안정제, 아세틸콜린 합성, 저장 또는 방출 증강제, 아세틸콜린 시냅스후 수용체 효능제, 모노아민 옥시다제-A 또는 -B 억제제, N-메틸-D-아스파르테이트 글루타메이트 수용체 길항제, 비-스테로이드 항-염증성 약물, 산화방지제, 세로토닌성 수용체 길항제, 또는 다른 치료제를 포함할 수 있다. 특히, 생물학적 활성 제제 또는 화합물은, 항체, 특히 단클론성 항체 및 이의 활성 단편을 포함하는 본 발명에 따른 결합 펩티드, 그리고, 선택적으로, 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제 및/또는 부형제 및 질환의 치료용 설명서와 함께, 하기로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함할 수 있다: 산화 스트레스에 대한 화합물, 항-세포자멸적 화합물, 금속 킬레이터, DNA 치유의 억제제 예컨대 피렌제핀 및 대사물, 3- 아미노-1-프로판설폰산 (3APS), 1,3-프로판디설포네이트 (1,3PDS), 세크레타제 활성제, 베타- 및 감마-세크레타제 억제제, 타우 단백질, 항-타우 항체 (비제한적으로, WO2012049570, WO2014028777, WO2014165271, WO2014100600, WO2015200806, US8980270, 및 US8980271에 개시된 항체 포함), 신경전달물질, 베타-시트 파괴제, 항염증 분자, "비정형 항정신병제" 예컨대, 예를 들어 클로자핀, 지프라시돈, 리스페리돈, 아리피프라졸 또는 올란자핀 또는 콜린에스테라아제 억제제 (ChEIs) 예컨대 타크린, 리바스티그민, 도네페질, 및/또는 갈란타민 및 다른 약물 및 영양 보충물 예컨대, 예를 들어, 비타민 B12, 시스테인, 아세틸콜린, 레시틴, 콜린, 은행나무, 아시에틸(acyetyl)-L-카르니틴, 이데베논, 프로펜토필린의 전구체, 또는 잔틴 유도체.

[0624] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 신경 약물과 조합으로 투여될 수 있다. 상기 신경 약물은, 비제한적으로, 하기로부터 선택된 표적에 구체적으로 결합하는 (비제한적으로 소분자, 펩티드, 압타머, 또는 다른 단백질 결합 제를 포함하는) 항체 또는 다른 결합 분자를 포함한다: 베타 세크레타제, 프레세닐린, 아밀로이드 전구체 단백질 또는 이의 일부, 아밀로이드 베타 펩티드 또는 이의 올리고머 또는 원섬유, 사멸 수용체 6 (DR6), 진행성 글리코실화산물에 대한 수용체 (RAGE), 파킨(parkin), 및 헌팅틴; NMDA 수용체 길항제 (즉, 메만틴), 모노아민 고갈약 (즉, 테트라베나진); 에르골로이드 메실레이트; 항콜린성 항파킨슨증 제제 (즉, 프로사이클리딘, 디펜히드라민, 트리헥실페니딜, 벤즈트로핀, 바이페리덴 및 트리헥시페니딜); 도파민작용성 항파킨슨증 제제 (즉, 엔타카폰, 셀레길린, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 로티고틴, 셀레길린, 로피니롤, 라사길린, 아포모르핀, 카비도파, 레보도파, 페르골라이드, 톨카폰 및 아만타딘); 테트라베나진; 항-염증성 (비제한적으로, 비스테로이드 항-염증성 약물 (즉, 인도메티신 및 상기에 열거된 다른 화합물) 포함; 호르몬 (즉, 에스트로겐, 프로게스테론 및 류프롤라이드); 비타민 (즉, 폴레이트 및 니코틴아미드); 디메볼린(dimebolin); 호모타우린 (즉, 3-아미노프로판설폰산; 3APS); 세로토닌 수용체 활성 조절물질 (즉, 크살리프로덴(xaliproden)); 인터페론, 및 글루코코르티코이드 또는 코르티코스테로이드. 용어 "코르티코스테로이드"는 플루티카손 (플루티카손 프로피오네이트 (FP)를 포함하는), 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 모메타손, 플루니솔리드, 베타메타손 및 트리암시놀론을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "흡입가능한 코르티코스테로이드"는 흡입에 의한 전달을 위해 적합한 코르티코스테로이드를 의미한다. 예시적 흡입가능한 코르티코스테로이드는 플루티카손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데노시드, 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 플루니솔리드 및 트리암시놀론 아세토니드를 포함한다.

[0625] 일부 구현예에서, 하나 이상의 항-아밀로이드 베타 (항-A베타) 항체는 본원에 제공된 항-타우 항체와 함께 투여될 수 있다. 상기 항-A베타 항체의 비-제한 예는 크레네주맙(crenezumab), 솔라네주맙(solanezumab), 바피뉴주맙(bapineuzumab), 아두카누맙(aducanumab), 간테네루맙(gantenerumab), 및 BAN-2401 (Biogen, Eisai Co., Ltd.)을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 베타-아밀로이드 응집 억제제는 본원에 제공된 항-타우 항체와 함께 투여될 수 있다. 비제한적인 예시적 베타-아밀로이드 응집 억제제는 ELND-005 (또한 일명 AZD-103 또는 실로-이노시톨), 트라미프로세이트(tramiprosate), 및 PTI-80 (Exebryl-1®; ProteoTech)를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 BACE 억제제는 본원에 제공된 항-타우 항체와 함께 투여될 수 있다. 상기 BACE 억제제의 비-제한 예는 하기를 포함한다: E-2609 (Biogen, Eisai Co., Ltd.), AZD3293 (LY3314814로도 공지됨; AstraZeneca, Eli Lilly & Co.), MK-8931 (verubecestat), 및 JNJ-54861911 (Janssen, Shionogi Pharma). 일부 구현예에서, 하나 이상의 타우 억제제는 본원에 제공된 항-타우 항체와 함께 투여될 수 있다. 상기 타우 억제제의 비-제한 예는 메틸티오니늄, LMTX (류코-메틸티오니늄 또는 Trx-0237로도 공지됨; TauRx Therapeutics Ltd.), Rember™ (메틸렌 블루 또는 메틸티오니늄 클로라이드 [MTC]; Trx-0014; TauRx Therapeutics Ltd), PBT2 (Prana Biotechnology), 및 PTI-51-CH3 (TauPro™; ProteoTech)를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 다른 항-타우 항체는 본원에 제공된 항-타우 항체와 투여될 수 있다. 상기 다른 항-타우 항체의 비-제한 예는 BMS-986168 (Bristol-Myers Squibb) 및 C2N-8E12 (AbbVie, C2N Diagnostics, LLC)를 포함한다. 일부 구현예에서, 일반적인 미스폴딩 억제제, 예컨대 NPT088 (NeuroPhage Pharmaceuticals)은 본원에 제공된 항-타우 항체와 투여될 수 있다.

[0626] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물은, 항체, 특히 단클론성 항체 및 이의 활성 단편을 포함하는 본 발명

에 따른 키메라 항체 또는 인간화된 항체, 및, 임의로, 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제 및/또는 부형제와 함께 니아신 또는 메만틴을 포함할 수 있다.

[0627] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 키메라 항체 또는 인간화된 항체 또는 이의 활성 단편, 및, 임의로, 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제 및/또는 부형제와 함께, 환각, 망상, (뚜렷한 모순된 생각, 탈선, 탈선사고에 의해 명시된) 사고 장애, 및 기괴한 또는 비조직된 행동, 뿐만 아니라 무쾌감증, 둔마된 정동, 무관심, 및 사회적 위축을 포함하는 양성 및 음성 정신병적 증상의 치료를 위한 "비정형 항정신병제" 예컨대, 예를 들어 클로자핀, 지프라시돈, 리스페리돈, 아리피프라졸 또는 올란자핀을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0628] 본 발명에 따른 키메라 항체 또는 인간화된 항체에 더하여 조성물에 적합하게 사용될 수 있는 다른 화합물은, 치료 약물 표적 (페이지 36-39), 알칸설폰산 및 알칸올황산 (페이지 39-51), 콜린에스테라아제 억제제 (페이지 51-56), NMDA 수용체 길항제 (페이지 56-58), 에스트로겐 (페이지 58-59), 비-스테로이드 항-염증성 약물 (페이지 60-61), 산화방지제 (페이지 61-62), 페록시솜 증식체-활성화된 수용체 (PPAR) 효능제 (페이지 63-67), 콜레스테롤-저하제 (페이지 68-75); 아밀로이드 억제제 (페이지 75-77), 아밀로이드 형성 억제제 (페이지 77-78), 금속 킬레이터 (페이지 78-79), 항-정신병제 및 항-강하제 (페이지 80-82), 영양 보충물 (페이지 83-89) 및 뇌에서 생물학적 활성 물질의 이용가능성을 증가시키는 화합물 (참조 페이지 89-93) 및 전구약물 (페이지 93 및 94)을 포함하는, WO 2004/058258 (참조 특히 페이지 16 및 17)에 개시된 것을 포함하고, 상기 문서는 본원에서 참고로 편입되지만, 특히 화합물은 상기 표시된 페이지에 언급된다.

[0629] 상기 주지된 이러한 병용 요법은 병용 투여(둘 이상의 치료제가 동일한 또는 별도의 제형에 포함되어 있는 경우), 및 별도의 투여를 포함하며, 이 경우, 본 발명의 항체의 투여는 추가의 치료제 또는 치료제들의 투여 전, 투여와 동시에 및/또는 투여 후에 일어날 수 있다. 일부 구현예에서, 항-타우 항체의 투여 및 추가 치료제의 투여는 약 1달 내, 또는 약 1주, 2주 또는 3주 내, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 내 발생한다.

[0630] 본 발명의 항체 (및 임의의 추가의 치료제)는 비경구, 폐내 및 비강내 및 경우에 따라 국소 치료를 위해, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 투여는 모든 적합한 경로, 예컨대 부분적으로 상기 투여가 간단한 것이냐 또는 만성적인 것이냐에 따라, 주사, *예컨대* 정맥내 또는 피하 주사에 의해 이루어진다. 다양한 시점 상에서 단일 또는 다중 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 투여 스케줄, 볼러스 투여 및 펄스 주입이 본원에서 고려된다.

[0631] 본 발명의 항체는 양호한 의료 실시와 일치된 방식으로 제형화되고, 복용되고, 그리고 투여될 것이다. 이와 관련하여 고려되는 요인은 치료할 특별한 장애, 치료할 특별한 포유동물, 개개 환자의 임상적 상태, 장애 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및의료 행위자에게 공지된 다른 요인을 포함한다. 항체는 문제의 장애를 예방 또는 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 임의로 제형화될 필요는 없지만, 제형화된다. 상기 다른 제제의 유효량은 제형 중에 존재하는 항체의 양, 장애의 유형 또는 치료 및 상기 논의된 다른 인자들에 좌우된다. 이들은 일반적으로 본원에 기재된 바와 동일한 투여량으로 및 투여 경로로, 또는 본원에 기재된 용량의 약 1 내지 99%, 또는 적절하다고 경험적/임상적으로 결정된 임의의 용량으로 및 임의의 경로에 의해 사용된다.

[0632] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 본 발명의 항체의 적절한 용량(단독으로 사용될 때 또는 하나 이상의 다른 추가적인 치료 제제와 병용하여 사용될 때)은 치료대상 질환의 유형, 항체 유형, 질환의 중증도 및 경과, 상기 항체의 투여가 예방 목적인지 아니면 치료 목적인지 여부, 이전 치료, 상기 환자의 임상 병력 및 상기 항체에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따라 달라질 것이다. 상기 항체는 1회 또는 일련의 치료에 걸쳐 상기 환자에게 적절히 투여된다. 질환의 유형 및 중증도에 따라, 항체의 약 1 ㎍/kg 내지 15 mg/kg (*예를 들어* 0.1mg/kg-10mg/kg)은 예를 들어, 하나 이상의 별도의 투여 또는 연속 주입에 의한 것이든 상관없이 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 용량일 수 있다. 한 통상적인 1일 투여량은 상기 지칭한 요인에 따라, 약 1㎍/kg 내지 100mg/kg 또는 그 이상의 범위일 수 있다. 수 일 또는 그 이상에 걸친 반복된 투여의 경우, 병태에 따라, 치료는 일반적으로 질환 증상의 목적하는 억제가 일어날 때까지 지속될 것이다. 항체의 하나의 예시적 투여량은 약 0.05mg/kg 내지 약 10mg/kg 범위이다. 따라서, 약 0.5mg/kg, 2.0mg/kg, 4.0mg/kg, 또는 10mg/kg 중 하나 이상의 용량(또는 이들의 임의의 조합)이 환자에게 투여될 수 있다. 그러한 용량은 간헐적으로, *예를 들어*, 매주마다 또는 3주마다 투여될 수 있다 (*예컨대*, 따라서 환자가 약 2회 내지 약 20회, 또는 *예컨대* 약 6회 용량의 항체를 투여받는다). 초기보다 높은 부하량에 이르는 하나 이상의 보다 낮은 용량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 투여 레지멘이 유용할 수 있다. 이러한 요법의 진행은 전통적인 기술과 검정에 의해 쉽게 모니터링된다.

[0633] 임의의 상기 제형 또는 치료 방법이 항-타우 항체 대신 또는 그 이외에 본 발명의 면역콘주게이트를 이용하여 수행될 수 있음이 이해된다.

[0634] **H. 제품**

[0635] 본 발명의 다른 양태에서, 전술한 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질을 내포하는 제조 물품이 제시된다. 제조 물품은 용기 및 그 용기에 또는 연관된 표지 또는 패키지 삽입물을 포함한다. 적절한 용기에는 예로서, 병, 바이알, 주사기, IV 용액 백 등이 포함된다. 상기 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 그것만으로 있거나 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 효과적인 또 다른 조성물과 조합되고 그리고 멸균된 접근 포트를 가질 수 있는 조성물을 수용한다 (예를 들면 용기는 피하 주사 니들에 의해 관통가능한 스토퍼를 갖춘 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 조성물 중에 적어도 하나의 활성제는 본 발명의 항체이다. 표지 또는 패키지 삽입물은 조성물이 선택되는 병태의 치료에 사용됨을 나타낸다. 게다가, 제조 물품은 (a) 그 내부에 함유된 조성물을 갖는 제1 용기 (여기서 상기 조성물은 본 발명의 항체를 포함한다); 및 (b) 그 내부에 함유된 조성물을 갖는 제2 용기 (여기서 상기 조성물은 추가 세포독성 또는 달리 치료제를 포함한다)를 포함할 수 있다. 본 발명의 이러한 구현예에서 제조물품은 조성물이 특정 병태를 치료하는데 사용될 수 있음을 나타내는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 제조 물품은 추가로, 약제학적으로-허용가능한 완충제, 예컨대 정균 주사용 물 (BWFI), 포스페이트-완충된 염수, 링거액 및 덱스트로스 용액을 포함하는 제2 (또는 제3) 용기를 포함할 수 있다. 다른 완충제, 희석제, 필터, 니들, 및 주사기를 포함하여, 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0636] 상기 임의의 제조물품은 항-타우 항체 대신에 또는 이에 추가로 본 발명의 면역콘주게이트를 포함할 수있는 것으로 이해된다.

[0637] **III. 실시예**

[0638] 본 발명의 방법 및 조성물의 예가 하기되어 있다. 상기 제공된 일반적인 설명이 주어지면, 다양한 다른 구현예가 실시될 수 있다.

[0639] **실시예 1: 면역화를 위한 타우의 생성**

[0640] *모노머성 재조합 타우의 생성*

[0641] 재조합 인간 타우 작제물, 2N4R 동형체 (아미노산 2-441)는 정제 및 특성규명을 용이하게 하기 위해 N-말단 His-태그에 융합되었다. *참고: 예를 들면*, 도 15. 융합 작제물은 pET52b 벡터 (Novagen) 속에 클로닝되었고 *이. 콜라이*에서 발현되었다. 세포는 수거되었고 밤새 4℃에서 교반하면서 7M 염화구아니디늄을 이용하는 변성 조건하에 용해되었다. 세포 잔해는 40,000 rpm에서 1시간 동안 펠렛화되었다. 재조합, His-태그된 단백질은 변성 조건하에 니켈 친화도 크로마토그래피 (Ni 세파로스 엑셀 친화도 수지, GE Healthcare Life Sciences) 그 다음 크기-배제 크로마토그래피 (Superdex 200 수지, GE Healthcare Life Sciences)에 의해 단리되었다. 염화구아니디늄은 pH 6.8에서 20mM MES, 50mM NaCl, 및 1mM TCEP 속에 회수된 단백질의 투석에 의해 제거되었다. His-태그는 TEV 프로테아제를 이용하여 그 뒤에 제거된 다음, 절단된 His-태그를 제거하기 위해 양이온 교환 크로마토그래피 (Mono S column, GE Healthcare Life Sciences)를 이용하여 최종 정제되었다. 정제 완충제는 내독소를 제거하기 위해 0.1% 트리톤 x-114 (v/v)를 함유하였다. 정제된 단백질은 1mM TCEP를 가진 PBS 속에서 교환되었다. 순도 및 모노머성 상태는 SDS-PAGE 및 SEC-MALLS에 의해 분석되었다. 동일성은 질량 분광분석법에 의해 확인되었다. 단백질 농도는 280nm에서 UV 흡수에 의해 계측되었다. 최종 생성물은, Kinetic Limulus Amebocyte Lysate (LAL) 검정에 의해 결정된 경우, 내독소가 없었다 (<0.5 EU/mg).

[0642] *인산화된 타우의 생성*

[0643] 인산화된 타우는 상기 기재된 방법을 이용하여 제조된 타우 2-441 작제물을 이용하여 생성되었다. 단백질 작제물은, 다른 잔기 중에서, 세린 409를 인산화하는, 0.5 μM PKA 키나제 (Life Technologies)를 이용하여 인산화되었다. 반응 혼합물은 실온에서 72시간 동안 1mM ATP, 5mM $MgCl_2$로 항온처리되었다. 인산화는 질량 분광분석법에 의해 확인되었다. 크기-배제 크로마토그래피 (Superdex 75, GE Healthcare Life Sciences)는 키나제를 제거하는데 사용되었다. 인산화된 단백질 제조의 순도, 모노머성 상태, 및 내독소 수준은 상기에 기재된 바와 같이 실질적으로 분석되었다.

[0644] *모노머성 타우의 시험관내 올리고머화*

[0645] 올리고머성 타우는 모노머성 타우 2-441 작제물을 이용하여 생성되었다. 모노머성 단백질은 먼저 20mM N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄설폰산 (BES), 25mM NaCl, pH 7.4 속에 교환된 다음, 3 일 동안 37℃에서 단백질과 등몰 농도로 75 μM 아라키돈산 (Cayman Chemicals) 및 18 kDa 헤파린 (Sigma Aldrich)를 이용하여 올리고머화되었다. 올리고머화는 티오플라빈 T 형광 검정, 동적 광 산란 (DLS), 및 분석적 크기-배제 크로마토그래피에 의해 확인되었다. 올리고머성 타우는 일부 사례에서 "올리고타우"로 지칭된다.

[0646] **실시예 2: 항-타우 항체의 생성**

[0647] 방법

[0648] *하이브리도마의 생성.*

[0649] 암컷 C57BL/6JOlaHsd (C57BL/6) 및 BALB/c OlaHsd (Balb/c) 야생형 마우스 (Harlan, 미국)는 9 주령에서 수령되었다. 타우 녹아웃 마우스 (B6.129-MapttmlHnd/J; The Jackson Laboratory, 미국)는 6 및 9 주령에서 수령되었다. 백신접종은 12 내지 15 주령에서 개시되었다. 마우스는 올리고머화된 인간 타우로 백신접종되었다. 백신접종 이전, 올리고 타우는 본 연구에서 사용된 2개의 아쥬반트 중 하나, Ribi Adjuvant System (Ribi; Sigma-Aldrich, 스위스)와 50% v/v에서, 또는 CpG 단일가닥 합성 DNA 올리고데옥시뉴클레오티드 (CpG; Microsynth, 스위스) 및 수산화알루미늄 (Al; Brenntag, 스위스)의 조합과 혼합되었다. Ribi는 스쿠알렌 오일내 (*살모넬라 미네소타*로부터 단리된) 모노포스포릴 지질 A 및 (*투버클 바실러스*의 코드 인자로부터 단리된) 합성 트레할로스 디코리노미콜레이트, 0.2% Tween-80, 및 물을 함유하는 2% 스쿠알렌 수중유 에멀젼이다.

[0650] 마우스는, 복강내 (i.p.) 및 비절 투여의 조합을 수령하는, 그룹 D 및 G를 제외하고, 피하 주사 (s.c.)에 의해 백신접종되었다. 그룹 D의 마우스는 비절 주사로서 50㎍의 올리고타우 i.p. 및 10㎍의 올리고타우가 투여되었다. 그룹 G의 마우스는 비절 주사로서 8 ㎍의 올리고타우 i.p. 및 2㎍의 올리고타우가 투여되었다. *참고*: 표 2.

[0651] 아쥬반트로서 CpG 및 Al (CpG/Al)를 함유하는 백신접종에 대하여, 200㎕의 각각의 주사는 60㎍ (30 nmol) CpG, 1mg Al, 및 50㎍ 올리고타우를 함유하였다. 모든 연구 그룹에 대하여, 마우스는 0, 14, 35, 및 56 일째에 주사되었다. 골수종 융합 (Nanotools, 독일)에 사용된 마우스는 첨가된 아쥬반트 없이 올리고타우의 3개 매일 부스터 주사 (i.p. 주사당 50 ㎍)로 추가적으로 백신접종되었다.

표 2

[0652]

마우스 및 백신접종 프로토콜				
연구 그룹	**마우스 균주**	**총 올리고 타우 투여 (㎍/주사)**	**아쥬반트**	**백신접종 경로**
A	C57BL/6	50	CpG/Al	s.c.
B	C57BL/6	50	Ribi	s.c.
C	Balb/c	50	CpG/Al	s.c.
D	Balb/c	60	CpG/Al	비절+i.p.
E	Balb/c	5	CpG/Al	s.c.
F	Balb/c	50	Ribi	s.c.
G	타우 녹아웃	10	Ribi	비절+i.p.

[0653] 마우스는 채혈되었고 3개 부스터 주사의 마지막 이후 1일째에 희생되었고, 비장세포는 항체 생산 하이브리도마를 생성하기 위해 골수종 세포와 융합되었다.

[0654] *서브클로닝용 하이브리도마의 선택*

[0655] 융합을 위하여, 마우스는, 299개 하이브리도마를 생성하는, 총 10개 융합에 대하여 3개 그룹으로 (하나의 그룹으로 2개 융합, 제2 그룹으로 4개 융합, 및 제3 그룹으로 4개 융합) 분할되었다. 생존가능한 하이브리도마는 혈청-함유 선택 배지를 이용하여 성장되었고, 최상의 하이브리도마는 그 다음, 아래에 기재된 바와 같이 전장 인간 타우 및 올리고타우 결합용 ELISA 검정을 이용하여, 서브클로닝에 대해 선택되었다. 제한 희석 이후, 최종 하이브리도마는 그 다음 무혈청 배지에서 성장되었고 배지는 항체 스크리닝 및 선택을 위하여 무변성 콜로니로부터 수집되었다.

[0656] *ELISA 스크리닝 검정*

[0657] 무혈청 상청액은 안정적인 하이브리도마로부터 수거되었다. 당해 항체를 함유하는 상청액은 그 다음 항체 특성을 특성규명하기 위해 및 추가 개발용 항체를 선택하기 위해 ELISA 검정에 의해 스크리닝되었다. ELISA 검정은 하기를 결정하는데 사용되었다: 전장 인간 타우에 결합 (fl타우; SignalChem, 캐나다), 과인산화된 fl타우에 결합 (Genentech, 미국), fl타우의 올리고머성 대 모노머성 제제에 대한 결합, 0N4R 타우, 1N4R 타우 및 2N4R 타우 동형체 (rPeptide, USA)에 대한 결합, 및 특정 항체 타우 에피토프(들)에 결합. 간단히, 96-웰 MaxiSorp ELISA 플레이트 (Nunc, 덴마크)는 표 3에서 나타낸 바와 같이 표적 중 하나로 코팅되었다.

표 3

[0658]

ELISA 스크리닝 검정에 사용되는 표적		
검정	**ELISA 셋업**	**표적**
fl타우에 결합	간접 ELISA	1 ㎍/㎖로 코팅된 전장 인간 타우 (fl타우)
p타우에 결합	간접 ELISA	1 ㎍/㎖로 코팅된 및 정제된 4 키나제 (GSK3β, Cdk5, PKA, 및 CK1δ; 과인산화된 타우 또는 p타우)를 이용하는 *시험관내* 인산화된 전장 인간 타우
에피토프 맵핑	간접 ELISA	스트렙타비딘 96-웰 플레이트에서 10 ㎍/㎖로 코팅된 9 aa 상쇄 및 6 aa 중첩으로 인간 타우의 441 아미노산 (aa)에 걸친 바이오티닐화된 15-량체 펩티드
올리고타우에 결합	포획 ELISA	시험된 항-IgG 고정된 항체에 의해 용액내 포획된 AVI-태그 바이오티닐화된 올리고머성 및 모노머성 fl타우
인간 타우 동형체에 결합	간접 ELISA	1㎍/㎖로 코팅된 0N4R 타우, 1N4R 타우 및 2N4R 타우

[0659] 코팅은 포스페이트-완충된 염수 (PBS)에서 4℃에 밤새 실시되었다. 플레이트는 0.05% Tween-20/PBS로 철저하게 세정되었고 그 다음 0.05% Tween-20/PBS에서 1시간 동안 37℃에 1% 소 혈청 알부민 (BSA)으로 차단되었다. 하이브리도마 상청액에서 함유된 항체는 그 다음 표시된 희석액에 첨가되었고, 2시간 동안 37℃에 항온처리된 후 플레이트는 이전에 기재된 바와 같이 세정되었다.

[0660] 간접 ELISA를 위하여, AP-콘주게이트된 항-마우스 IgG 2차 항체 (Jackson ImmunoResearch Laboratories, 영국)은 1/6000 희석액으로 0.05% Tween-20/PBS에서 2시간 동안 37℃에 첨가되었다. 최종 세정 이후, 플레이트는 p-니트로페닐 포스페이트 2나트륨 6수화물 (pNPP; Sigma-Aldrich, 스위스) 포스파타제 기질액으로 항온처리되었고, ELISA 플레이트 판독기 (Tecan, 스위스)를 이용하여 405 nm에서 판독되었다. 결과는 광학 밀도 (O.D.)로서 표현된다.

[0661] 올리고타우 및 모노타우 포획 ELISA를 위하여, 무혈청 멸균된 하이브리도마 상청액에 함유된 항체는 500-배 희석액으로 항-IgG 코팅된 플레이트에서 고정화된 다음, AVI-태그를 통한 부위-특이적인 바이오티닐화로 모두, 올리고타우 또는 모노타우의 항온처리가 실시되었다. 표적 항온처리는 5 ㎍/㎖로 개시하였고 그 다음 8- 또는 16-배 희석되었다. 스트렙타비딘-HRP 및 ABTS 기질은 플레이트 리더 (Tecan, 스위스)에서 신호 정량화를 위하여 사용되었다. 결과는 O.D.로서 표현된다.

[0662] *친화도 평가*

[0663] 무혈청 하이브리도마 상청액내 비-정제된 항체의 친화도는 Biacore T-100 기기 (GE Healthcare, 영국)를 이용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 평가되었다. 항체는 항-IgG 바이오센서 칩에 고정되었고, fl타우 (SignalChem, 캐나다)는 표적 분석물로서 사용되었다. 동력학 분석은 1:1 랑뮤어 피트 모델을 이용하여 실시되었다.

[0664] *SDS- PAGE 및 웨스턴-블롯 검정*

[0665] 인간 뇌에서 타우에 선택된 pan타우 항체의 결합은 3개 AD 및 2개 연령-매칭된 비-AD 대조군 공여체 (조직 용액, 영국)로부터 뇌 용해물을 이용하는 웨스턴-블롯 (WB)에서 시험되었다. 용해물은 무세제 가용성 타우 분획을 수득하기 위해 처리되었다. 가공된 용해물은 4-12% 비스-트리스 겔 (Novex, Life Technologies, 스위스)상에 부하되었고 Immobilon PVDF 막에 전달되었고 시험되는 항체 및 IRDye 800CW 염소 항-마우스 2차 항체 (Li-Cor, 미국)로 블롯팅되었다.

[0666] *인간 뇌 용해물 및 재조합 인간 타우 동형체를 이용한 ELISA 검정*

[0667] AD 및 대조군 뇌 용해물내 비-변성된 인간 타우, 또는 재조합 타우 동형체 0N4R, 1N4R 및 2N4R (rPeptide, USA)에 대한 선택된 항체의 결합을 평가하기 위해, 하이브리도마 상청액으로부터 항체, 또는 음성 및 양성 대조

군 항체는 상기에 기재된 바와 같이 96-웰 플레이트에서 고정되었다. AD 또는 연령-매칭된 대조군 대상체 (400 ㎍/㎖ 단백질; 조직 용액으로부터 모두, 영국) 또는 재조합 타우 동형체 (1㎍/㎖)로부터 가용성 인간 뇌 용해물 내 타우는 그 후 포획되었고, 다클론성 토끼 pan-타우 항체 (AbCam, 영국) 및 그 후 Fc-γ 단편 특이적 항-토끼 IgG-AP (Jackson ImmunoResearch, 미국)을 이용하여 검출을 수행하였다. 타우 녹아웃 마우스로부터 뇌 용해물은 음성 샘플 대조군으로서 사용되었다. 플레이트는 pNPP (Sigma-Aldrich) 포스파타제 기질액으로 항온처리되었고, ELISA 플레이트 판독기 (Tecan, 스위스)를 이용하여 405nm에서 판독되었다. 결과는 광학 밀도 (O.D.)로서 표현된다.

[0668] *항체 하이브리도마의 서열분석*

[0669] 하이브리도마 세포 용해물은 가변 영역 유전자 서열분석을 위하여 Antitope (Antitope, 영국)에 공급되었다. 간단히, RT-PCR은 각각의 IgG 가변 중쇄 (VH), IgM VH, Ig 카파 가변 경쇄 (KVL) 및 Ig λ VL 쇄를 위한 불변 영역 프라이머와 함께 뮤린 신호 서열을 위한 퇴화 프라이머 풀을 이용하여 수행되었다. 중쇄 V-영역 mRNA는 IgM 또는 IgG-특이적 불변 영역 프라이머와 함께 VH 신호 서열에 특이적인 6개 퇴화 프라이머 풀 (HA 내지 HF)의 세트를 이용하여 증폭되었다. 경쇄 V-영역 mRNA는, κ 또는 λ 불변 영역 프라이머와 함께, κ 클러스터 (KA 내지 KG)를 위한 7개 및 λ 클러스터 (LA)를 위한 1개인, 8개 신호 서열-특이적 퇴화 프라이머 풀의 세트를 이용하여 증폭되었다. 성공적인 증폭으로부터 수득된 PCR 생성물은 정제되었고, 'TA' 클로닝 벡터 (pGEM-T Easy, Promega) 속에 클로닝되었고, 이.콜라이 내 형질변환되었고 개별 콜로니가 서열분석되었다. 항체 VH 및 VL 영역의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 27개 항체 하이브리도마에 대한 서열로 계측되었다.

[0670] 결과

[0671] *서브클로닝용 하이브리도마의 선택*

[0672] 융합의 각각의 3개 순회로부터 생성된 하이브리도마, 10개 융합으로부터 유래된 총 299개 하이브리도마는 fl타우에 결합에 대하여 초기에 검정되었고, 선택된 하이브리도마는 p타우 및 올리고머화된 타우에 결합에 대하여 추가로 검정되었다. 목적은 번역후에 변형된 타우 및 타우에, 예컨대 인산화된 또는 올리고머성 타우에 동등으로 양호하게 결합하는 항체를 선택하는 것이었다. 이를 위하여, 검정은 최상의 pan타우 특성을 선택하기 위해 하이브리도마에서 실행되었다. 항체 결합 영역 및 특이적 타우 에피토프를 계측하기 위해, 결합 영역은 상이한 타우 단편 및 그 다음 가장 긴 인간 타우 동형체의 전체 441 아미노산 (aa) 서열에 걸치는 15-량체 중첩 타우 펩티드의 라이브러리를 이용하여 먼저 계측되었다. 타우의 사전-계측된 영역에 결합하는 항체의 그룹은 타우의 상이한 번역후 변형된 형태에 및 인간에 존재하는 모두 6개 상이한 인간 타우 동형체에 결합을 최대화하기 위한 목적으로 의도적으로 회피되었다.

[0673] 3개 융합 시리즈는 최상의 pan타우 특성에 대하여 스크리닝된 133개 서브클로닝된 무변성 하이브리도마의 생성을 유발하였다. 상이한 스크리닝 검정의 조합은 pan타우 항체에 대하여 바람직한 특성을 갖는 항체 하이브리도마 수를 구체화하는데 사용되었다. fl타우 및 p타우 결합의 비교를 위하여, 90개 하이브리도마는 도 1a-f에서 보이는 24개 하이브리도마로 검정되었다. 초기 스크리닝이 알츠하이머 질환 (AD) 및 다른 타우병증에서 인산화되는 잔기의 고밀도를 갖는다고 공지된 타우의 영역에 항체 결합 선택을 회피하기 위해 타우 단편을 이용하여 수행되고 있는 바와 같이, 대부분의 시험된 항체는 본 ELISA에 의해 계측 시 유사한 결합 특성으로 fl타우 및 p타우 둘 모두에 결합되었다.

[0674] 일부 구현예에서, pan 타우 항체가 타우의 모노머성 및 올리고머성 형태 둘 모두에 둘 중 하나에 대한 강한 선호도가 없이 결합하는 것이 바람직하다. 포획 ELISA는 항체가 fl타우의 모노머성 및 올리고머성 형태 둘 모두에 결합되었는지를 계측하기 위해 설정되었다. 포획 방식으로 실행된 ELISA는 ELISA 플레이트에 고정된 표적으로 직접 또는 간접 ELISA로서 실행된 경우보다 더욱 양호하게 사전-올리고머화된 타우의 올리고머 형태 및 모노타우의 모노머성 상태를 보존한다.

[0675] 각각의 검정은 시험된 전체 90개 항체의 2개 형태의 결합을 직접적으로 비교함으로써 실행되었다. 타우의 2개 형태 사이에서 판별하지 않거나 올리고타우에 바람직한 결합을 갖는다고 공지된 항체는 각각의 검정에서 대조군으로서 사용되었다. 18개 하이브리도마의 결과는 도 2a-e에 도시된다.

[0676] 에피토프의 맵핑은, 잠재적인 p타우 잔기 (Ser, Thr, 및 Tyr)의 고밀도를 가진 영역에 결합하는 항체가 회피될 수 있음에 따라, 양호한 pan타우 특성을 가진 항체 선택에 중요하다. 인간 타우의 모두 6개의 동형체에 결합은 pan타우 항체에 대한 선택 기준으로서 또한 사용되었다. 초기에 선택되어 온 항체의 pan타우 에피토프는, 6개 aa 잔기의 중첩 및 9개 aa의 상쇄로, 인간 타우의 전장에 걸치는 15개 아미노산 (aa)을 각각 갖는 49개 펩티드

의 라이브러리를 이용하는 개선된 정확도로 확인되었고 계측되었다. 잔기 수는 인간 타우의 가장 긴 동형체(441 aa)에 기반된다. 비-정제된 항체(antibdies)는 모든 펩티드에 결합 대 무 결합을 입증하기 위해 고 1/10 희석액으로 사용되었다. ELISA에 의해 이전에 선택된 112개 하이브리도마로부터 항체의 스크리닝은 20개의 상이한 타우 에피토프로의 결합을 표지하였다 (표 4).

표 4

[0677]

항체에 대한 타우 에피토프				
항체	**타우 에피토프 (aa)**		**항체**	**타우 에피토프 (aa)**
14F5-D9	1-15		30A1-C9	73-87
94B2-B12	1-15		30A1-D11	73-87
94B2-C1	1-15		28F5-G8	82-96
10A1-A6	10-24		28F5-H8	82-96
10A1-D8	10-24		33G9-A11	100-114
11E10-B8	10-24		33G9-B9	100-114
17G12-C11	10-24		52F2-E12	100-114
17G12-D5	10-24		52F2-E8	100-114
19H6-A1	10-24		52F6-B3	100-114
19H6-F7	10-24		52F6-F11	100-114
19H6-G8	10-24		56D3-C8	100-114
37D3-H12	10-24		56D3-E9	100-114
37D3-H9	10-24		70B10-B6B2	100-114
37E8-B4	10-24		70B10-B6G12	100-114
37E8-C2	10-24		78E4-D11	100-114
3A4-H4	10-24		78E4-G4	100-114
3H10-E12(A)	10-24		30G1-B2	109-123
3H10-G12	10-24		30G1-C11	109-123
44B7-A9	10-24		49G10-F4	109-123
44B7-B1	10-24		49G10-H1	109-123
54C1-H11	10-24		65B1-A2	109-123
61E7-B11	10-24		65B1-A7	109-123
61H10-B4	10-24		73H6-B8	109-123
61H10-H3	10-24		113F5-A8	109-123
127G7-A5	10-24		113F5-F7	109-123
127G7-E7	10-24		125B11-H3	109-123
115A4-A3	10-24		26C1-B11	118-132
115A4-B1	10-24		26C1-C8	118-132
125B11-B6	10-24		74H10-A3	118-132
73C8-A5	10-24		74H10-C3	118-132
73C8-G4	10-24		78F3-B2	118-132
76B4-D9	10-24		78F3-E7C6	118-132
76B4-H7	10-24		78F3-E7H7	118-132
123E9-B3	19-33		126H12-G6	136-150
15C6-A7	19-33		126H12-H7	136-150
19F8-B1	19-33		22G7-C9	154-168
24A11-D5	19-33		22G7-G9	154-168
63H3-B2	19-33		111B8-C4	163-177
63H3-D8	19-33		111B8-F10	163-177
64B9-E11	19-33		66F5-A1	172-177
64B9-F12	19-33		66F5-F2	172-177
45D2-C9	19-33		71H8-A1	190-204
45D2-F4	19-33		71H8-D6	190-204
72E12-B2	19-33		83E10-D10	190-204
72G10-A7	19-33		83E10-D6	190-204
72G10-B6	19-33		126F11-B3	217-231
123E9-A1	19-42		126F11-G11	217-231,335-357
19F8-C11	19-42		93A8-C9	397-411
7A11-C12	19-42		93A8-D2	397-411

89F4-A2	28-42			
89F4-A1	28-44			
12A10-E8	37-51			
55E7-B12	37-51			
72E12-H9	37-51			
55E7-F11	37-51			
30D12-B5	64-78			
21C1-D8	64-78			
21C1-G6	64-78			
30D12-F6	64-78			
31A3-A4	64-78			
31A3-A7	64-78			
77D1-D2	64-78			
77D1-E6	64-78			

[0678] *인간타우 동형체 선택성*

[0679] 엑손 1 내지 4에 의해 암호화되는 타우의 영역으로 맵핑된 에피토프를 갖는 항체는 3개의 인간 타우 동형체에 대해, 또는 이에 대항하는 결합 선택성에 대해 검정을 받았다. 간접 또는 샌드위치 ELISA는 0N-, 1N-, 및 2N-타우를 사용하여 실시되어, 인간 타우 동형체 결합 선택성을 입증하였다 (도 25 및 26). 할당된 에피토프에 의해 나타난 바와 같이, 잔기 37-51 (12A10-E8, 55E7-B12, 55E7-F11, 및 72E12-H9)에 대한 항체 결합은 1N- 또는 2N-타우 중 어느 하나인 동형체에 대해 선택성이 있으나, 반면 잔기 64-78 (30D12-B5, 30D12-F6, 21C1-D8, 21C1-G6, 31A3-A4, 31A3-A7, 77D1-D2, 및 77D1-E6), 73-87 (30A1-C9, 및 30A1-D11), 82-96 (28F5-G8), 또는 91-105 (211G6-B6)에 대한 항체 결합은 2N-타우에 대해 선택성이 있었다. 이들 항체 중 어느 것도 0N-타우에는 결합하지 않았다. 상기 영역 내의 에피토프로 맵핑되는 모든 다른 항체들은 인간 타우의 3가지 동형체에 모두 결합하였다.

[0680] f1타우에 친화도 측정을 위하여, 항체는 Biacore 기기에서 SPR을 이용하여 측정되었고, K_D가 계측되었다. Biacore 친화도 측정은 항-IgG 칩에서 항체의 고정화 및 표적 분석물로서 f1타우의 이용에 의해 실시되었다. 특정 항체에 대한 결과는 표 5에 나타났다. f1타우에 대한 친화도로 측정된 항체 중, 47개 항체는 20 nM 초과 친화도를 가졌고, 이들 중 35개 항체는 5 nM 미만의 K_D를 가졌고 항체 37D3-H9는 1 nM의 K_D (친화도)를 가졌다.

표 5

[0681]

f1타우에 대한 친화도				
항체	**K_D (nM)**		**항체**	**K_D (nM)**
37D3-H9	1		3A4-H4	7.8
54C1-H11	1.5		52F6-F11	8.4
123E9-A1	1.8		3A4-A12	10.1
94B2-C1	1.9		44B7-B1	14.7
24A11-D5	2		3H10-E12	19.4
113F5-F7	2.4		10A1-D8	19.6
89F4-A1	2.9		52F2-E8	26
19F8-B1	2.9		19H6-F7	39
61E7-C4	3.3		34H4-F5	43
126F11-G11	4.2		19H6-A1	56
26C1-C8	4.3		34H4-B10	69
93A8-D2	4.3		17G12-C11	118
37E8-B4	4.4		45H12-C4	139
61E7-B11	4.8		17G12-D5	161
125B11-H3	6		61H10-H3	177
54C1-C3	6.8		11E10-C3	399
94B2-B12	4.5		72E12-H9	2
127G7-A5	3		30D12-B5	2
63H3-D8	0.5		77D1-D2	0.5
64B9-F12	2		30A1-C9	0.6

7A11-C12	0.5		28F5-G8	1
12A10-E8	0.8		33G9-A11	14
52F6-B3	11		74H10-C3	8
49G10-F4	1		78F3-E7H7	6.7
65B1-A2	0.8		22G7-C9	36
74H10-A3	4		71H8-D6	0.8
83E10-D6	0.4		83E10-D10	0.4
126F11-B3	2.2		211G6-B6	4.7
231G3-F10	0.2		307H3-E8	1

[0682] 인간 타우의 모두 6개의 동형체에 선택된 항체의 결합을 입증하기 위해, SDS- PAGE는 3개의 선택된 타우 항체를 이용하여 실시된 모두 6개의 동형체 및 웨스턴-블롯 (WB)을 함유하는 재조합 타우 래더로 실행되었다. 모두 3개의 pan타우 항체는 모두 6개의 타우 동형체에 결합한다 (도 3). 더욱이, 3 AD 및 2 연령-매칭된 대조군으로부터 뇌 균질물은 비교를 위하여 동시에 실행되었다. 예상대로, 그리고 맵핑된 에피토프에 기반하여, 본 검정에서 시험된 모두 3개 항체는 모두 6개의 타우 동형체에 결합을 보여주었다. 인간 AD와 대조군 공여체 사이 밴드 패턴에서 관측된 차이는 AD 대상체에서 존재하는 것으로 예상될 더 큰 인산화 및/또는 SDS-안정적인 타우 응집물을 나타낼 수 있다.

[0683] 인간 알츠하이머 질환 (AD) 및 대조군 샘플은 인간 뇌에서 타우에 결합을 입증하기 위해 비-변성 ELISA 포획 검정으로 추가적으로 실행되었다. 2개 AD 및 2개 비-AD 연령-매칭된 대조군 대상체로부터 가용성 타우에 대하여 가공된 샘플 용해물은 3개 항체를 시험하는 8개 희석액에서 실행되었다 (도 4a-c).

[0684] 항체 가변 쇄 서열은 27개 하이브리도마 (Antitope, 영국)에 대하여 계측되었다. 특정 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 및 초가변 영역 (HVR)에 대하여 단백질 서열은 서열의 표에서 보여진다.

[0685] **실시예 3: 항-타우 항체 특성규명**

[0686] 항체 중쇄 및 경쇄는 뮤린 IgG2a (중쇄) 및 뮤린 카파 (경쇄) 포유동물 발현 벡터 속에 수득한 DNA의 유전자 합성 및 서브클로닝을 통해 작제되었다. 항체는 중쇄 및 경쇄 플라스미드의 일시적 공-형질감염에 의해 CHO 또는 293T 세포에서 발현되었고 친화도 수지 MabSelectSure (GE Healthcare Life Sciences)로 정제되었다. 정제된 재조합 항체는 마우스 IgG 포획 키트 및 시리즈 S CM5 칩을 이용하는 Biacore T200 표면 플라즈몬 공명 기기에서 타우 모노머 단백질에 대한 결합을 위하여 스크리닝되었다. 10mM HEPES pH7.4, 150 mM NaCl, 0.05% Tween 20 (작동 완충제, HBSP)에서 희석된 mIgG2a 포맷의 항체는 10 ㎕/분의 유속을 이용하여 30 또는 45 초 동안 1 ㎍/㎖ (항체 26C1, 94B2-C1, 52F6-F11.v1, 52F6-F11.v2, 11E10-B8, 55E7-F11, 125B11-H3, 123E9-A1,30G1-B2, 66F5-A1, 89F4-A1, 93A8-D2 및 126F11-G11)의 농도에서 또는 70 또는 150 초 동안 0.1㎍/㎖ (항체 19H6-F7, 3A4-H4, 54C1-H11 및 37D3-H9)의 농도에서 포획되었다. HBSP내 타우 모노머의 결합은 30㎕/분의 유속 및 항체 26C1 및 94B2에 대하여 16, 31, 63, 125, 125, 250 및 500 nM; 항체 52F6-F11.v1 및 52F6-F11.v2에 대하여 16, 31, 63, 125, 125, 250, 500 및 1000 nM; 항체 11E10-B8, 55E7-F11 및 125B11-H3에 대하여 6, 19, 56, 56, 167 및 500 nM; 항체 123E9-A1,30G1-B2, 66F5-A1, 89F4-A1, 93A8-D2 및 126F11-G11에 대하여 5, 16, 49, 148, 148, 444, 1333 및 4000 nM; 19H6-F7에 대하여 0.4, 1.6, 6.3, 2.5, 100 및 400 nM; 및 3A4-H4, 54C1-H11 및 37D3-H9에 대하여 0.2, 0.8, 4, 4, 20 및 100 Nm의 농도를 이용하여 25℃에서 모니터링되었다. 회합 및 해리 시간은 180-480 초 동안 및 300-600 초 동안 각각에 대하여 모니터링되었다. 항체 37D3-H9는 고 친화도 (표 6) 및 CDR에서 NXS/T 글리코실화 모티프의 부재로 인해 추가 분석을 위하여 선택되었다.

표 6

[0687]

인간 타우 모노머에 대한 뮤린 항체의 K_D (nM). 보여진 데이터는 1:1 결합 모델의 산출을 나타낸다.

항체	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
26C1	17	4×10^{4}	7×10^{-4}
94B2-C1	6	5×10^{4}	3×10^{-4}
54C1-H11	0.6	3×10^{5}	2×10^{-4}
3A4-H4	12	3×10^{4}	3×10^{-4}

37D3-H9	1.6	1×10^{5}	1×10^{-4}
19H6-F7	10	2×10^{5}	2×10^{-3}
11E10-B8	108	2×10^{5}	2×10^{-2}
55E7-F11	171	2×10^{5}	4×10^{-2}
125B11-H3	5	5×10^{4}	3×10^{-4}
123E9-A1	52	4×10^{5}	2×10^{-2}
30G1-B2	20	4×10^{5}	8×10^{-3}
66F5-A1	105	8×10^{4}	8×10^{-3}
89F4-A1	27	3×10^{5}	7×10^{-3}
93A8-D2	6	3×10^{5}	2×10^{-3}
126F11-G11	3	2×10^{6}	4×10^{-3}
52F6-F11.v1	15	5×10^{4}	7×10^{-4}
52F6-F11.v2	5	7×10^{4}	4×10^{-4}

[0688] *37D3-H9는 타우 단백질에 결합한 경우 결합능을 입증한다*

[0689] 인간 모노머 타우 단백질은 Biacore 아민 커플링 키트 (GE Life Sciences)를 이용하여 Biacore 시리즈 S CM5 칩에 공유결합되었고, 대략 128 RU의 수준으로 고정화를 유발하였다. Fab 및 IgG 포맷 둘 모두에서 37D3-H9의 직접 결합은 300s 각각의 5 회합 기간 및 1, 2, 4, 8 및 16 nM (IgG) 또는 5, 10, 20, 40 및 80 nM (Fab)의 항체 농도를 수반한 단일-주기 동력학 실험 포멧을 이용하여 모니터링되었다. 해리는 7200 초 (Fab) 동안 또는 14400 초 (IgG) 동안 모니터링되었다. 해리 속도에 대한 값은 데이터에 1:1 결합 모델의 적합화에 의해 산출되었다. 산출된 해리 속도는 37D3-H9 Fab에 대하여 5.0×10^{-4} 및 37D3-H9 IgG에 대하여 1.1×10^{-5} 로, 45배 차이였다. 도 5는, 37D3-H9 IgG가 결합능을 입증하는 것을 나타내는, Fab (좌측 패널) 및 IgG (우측 패널)의 해리 속도에서 차이를 예시한다.

[0690] **실시예 4: 항-타우 항체의 인간화**

[0691] 항체 37D3-H9는 인간 항체 공통 프레임워크에서 항체 CDR 및 선택된 가변 영역 프레임워크 잔기의 그라프팅에 의해 인간화되었다 (Dennis, M.S. (2010). CDR repair: A novel approach to antibody humanization. In Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing, S.J. Shire, W. Gombotz, K. Bechtold-Peters and J. Andya, eds. (Springer, New York), pp. 9-28). 공통 VH3, Vκ2 및 Vκ1 프레임워크에서 그라프팅은 평가되었다. 중쇄 이식편은 위치 49 (카밧 넘버링 시스템)에서 뮤린 잔기를 포함하였다. Vκ2 이식편은 프레임워크 위치 2 및 4에서 뮤린 잔기를 포함하였다. Vκ1 이식편은 프레임워크 위치 2, 4 및 43에서 뮤린 잔기를 포함하였다. 인간화된 변이체는 인간 IgG1 또는 IgG4 및 카파 쇄 포유동물 발현 벡터 속에 서브클로닝 및 유전자 합성에 의해 작제되었다. 항체는 CHO 세포 속에 중쇄 및 경쇄 플라스미드의 공-형질감염에 의해 발현되었고 친화도 수지 MabSelect Sure로 정제되었다. 인간화된 변이체는 Biacore 인간 IgG 포획 키트, 시리즈 S CM5 칩 및 Biacore T200 기기를 이용하여 인간 타우 모노머에 대한 친화도를 위하여 스크리닝되었다. 항체는 2 ㎍/㎖로 희석되었고 15초 동안 10 ㎕/분에서 포획되었다. 10mM HEPES pH7.4, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20 (작동 완충제, HBSP)내 100, 33, 11 및 3.7 nM 인간 타우 모노머의 회합 및 해리는 180초 및 600초 각각 동안 30㎕/분의 유속에서 모니터링되었다. 1:1 결합 모델은 결과에 적용되었다 (표 7).

표 7

[0692]

모노머성 인간 타우에 대한 인간화된 변이체의 친화도 스크리닝		
항체 변이체	경쇄 프레임워크	K_D (nM)
hu37D3-H9.v1	카파1	4.1

hu37D3-H9.v2	카파1	5.6
hu37D3-H9.v3	카파1	8.8
hu37D3-H9.v4	카파1	8.2
hu37D3-H9.v5	카파2	1.9
hu37D3-H9.v6	카파2	3.5
hu37D3-H9.v7	카파2	27.0
hu37D3-H9.v8	카파2	10.2
hu37D3-H9.v9	카파2	13.2
hu37D3-H9.v10	카파2	14.3
hu37D3-H9.v11	카파2	74.8
hu37D3-H9.v12	카파2	21.6
hu37D3-H9.v13	카파2	9.0
hu37D3-H9.v14	카파2	10.8
hu37D3-H9.v15	카파2	19.0
hu37D3-H9.v16	카파2	27.2
hu37D3-H9.v17	카파2	8.1
hu37D3-H9.v18	카파2	13.4
hu37D3-H9.v19	카파2	55.7
hu37D3-H9.v20	카파2	36.9
hu37D3-H9.v21	카파2	38.1
hu37D3-H9.v22	카파2	36.6
hu37D3-H9.v23	카파2	81.1
hu37D3-H9.v24	카파2	56.6

[0693] 항체 변이체 hu37D3-H9.v1, hu37D3-H9.v2, hu37D3-H9.v5 및 hu37D3-H9.v6은 추가 항체 농도 및 더 긴 회합/해리 시간으로 표면 플라즈몬 공명에 의해 추가로 특성규명되었다. 이들 변이체는 더 넓은 범위의 인간 타우 모노머 농도 (1.2, 3.7, 11.1, 11.1,33.3, 100 nM) 및 증가된 회합 (300 초) 및 해리 (1200 초) 기간으로 분석되었다. 1:1 결합 모델은 결과에 적용되었다 (표 8).

표 8

[0694]

표면 플라즈몬 공명에 의한 인간 타우에 선택된 변이체의 결합 동력학의 상세한 분석		
항체 변이체	경쇄 프레임워크	K_D (nM)
hu37D3-H9.v1	카파1	1.1 nM, 1.0 nM
hu37D3-H9.v2	카파1	1.2 nM
hu37D3-H9.v5	카파2	0.8 nM
hu37D3-H9.v6	카파2	1.4 nM

[0695] A YTE (M252Y/S254T/T256E) 돌연변이는 특정 IgG4 항체 속에 편입되었다. Fc 수용체-신생아(neonate) (FcRn) 결합 도메인 돌연변이 예컨대 M252Y, S254T 및 T256E (YTE)는 FcRn 결합을 증가시키고 따라서 항체의 반감기를 증가시키는 것으로 보고되었다. *참고*: 미국 공개 특허 출원 번호 2003/0190311 및 Dall'Acqua 등, *J. Biol. Chem.* 281:23514-23524 (2006).

[0696] 항체 125B11-H3은 VH3 및 Vκ1 공통 프레임워크에서 인간화되었다. 중쇄 이식편은 위치 78 (카밧 넘버링 시스템)에서 뮤린 잔기를 포함하였다. Vκ1 이식편은 프레임워크 위치 43 및 87에서 뮤린 잔기를 포함하였다. 113F5-F7의 경쇄는, 프레임워크 위치 43 및 87에서 추가의 뮤린 잔기로, Vκ1 프레임워크에서 또한 인간화되었다. 인간화된 변이체 중쇄 (125B11) 및 경쇄 (125B11 및 113F5-F7)는 상기에 기재된 바와 같이 다중 조합으로 공-형질감염되었고 96-웰 포멧으로 정제되었다. 인간화된 변이체는 그 다음 Biacore 인간 IgG 포획 키트, 시리즈 S CM5 칩 및 Biacore T200 기기를 이용하여 인간 타우 모노머에 대한 친화도를 위하여 스크리닝되었다. 항체는 2㎍/㎖로 희석되었고 15초 동안 10㎕/분에서 포획되었다. HBSP내 0, 100 및 500 nM 인간 타우 모노머의 회합 및 해리는 180s 및 300s 각각 동안 40 ㎕/분의 유속에서 모니터링되었다. 1:1 결합 모델은 결과에 적용되었다 (표 9).

표 9

[0697]

표면 플라즈몬 공명에 의한 125B11-H3 및 113F5-F7 인간화 변이체의 스크리닝							
스크리닝 K_D (nM)		125B11 중쇄 인간화 변이체					
		HC1	HC2	HC3	HC4	HC5	HC6
125B11 경쇄 인간화 변이체	LC1	16, 19	18	18	15	85	-
	LC2	20	20	19	14	-*	NT
	LC3	21	23	20	15	-	-
	LC4	23	22	20	17	>100	>100
113F5-F7 경쇄 인간화 변이체	LC1	57	61	54	44	-	-
	LC2	67	68	55	47	-	-
	LC3	61	64	54	47	>100	-
	LC4	71	77	65	51	-	-

[0698] * 타우 모노머에 최소 결합.

[0699] NT, 시험되지 않음.

[0700] 변이체 hu125B11.v17 (HC3+LC1), hu125B11.v26 (HC4+LC2) 및 hu125B11.v28 (HC4+LC4)는 친화도 스크린에 기반하여 고-해상도 동력학 분석을 위하여 선택되었다 (표 10). 항체 94B2-C1은 VH1 및 Vκ2 프레임워크에서 인간화되었다. 중쇄 이식편은 또한 위치 28, 29, 67, 69, 71, 및 73 (카밧 넘버링 시스템)에서 뮤린 잔기를 포함하였다. Vκ2 이식편은 또한 프레임워크 위치 2, 36 및 46에서 뮤린 잔기를 포함하였다. 8개 중쇄 및 8개 경쇄의 조합은 상기 125B11에 대하여 기재된 바와 같이 발현되었고, 정제되었고 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 스크리닝되었다. SPR 스크린의 결과는 표 11에 도시된다. 변이체 hu94B2.v105 (중쇄 변이체 94B2.HC1, 경쇄 변이체 94B2.LC13)는 상세한 SPR 특성규명을 위하여 선택되었다 (표 11).

표 10

[0701]

선택된 인간화된 항-타우 항체 변이체에 대한 동력학 데이터				
항체	동형체	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu125B11.v17	hIgG1	10.5	0.8×10^{5}	0.8×10^{-3}
hu125B11.v26	hIgG1	9.5	0.7×10^{5}	0.7×10^{-3}
hu125B11.v28	hIgG1	10.2	0.7×10^{5}	0.7×10^{-3}
hu94B2.v105	hIgG1	3.7	0.8×10^{5}	0.3×10^{-3}

표 11

[0702]

표면 플라즈몬 공명에 의한 94B2 인간화 변이체의 스크리닝									
스크리닝 K_D (nM)		94B2 경쇄 인간화 변이체:							
		LC9	LC10	LC11	LC12	LC13	LC14	LC15	LC16
94B2 중쇄 인간화 변이체:	HC1	3.8*	§	91.5	§	4.1¶	§	104.0	§
	HC2	5.7	§	89.6	§	7.4	NT	99.6	§
	HC3	2.0	§	69.3	§	3.8	§	64.1	§
	HC4	61.9	§	§	§	64.1	§	§	§
	HC5	2.7	§	62.6	§	4.0	§	72.6	§
	HC6	0.9	§	70.1	§	3.0	§	74.1	§
	HC7	52.9	§	§	§	57.8	§	§	§
	HC8	1.0	§	44.3	§	2.4	§	51.5	§

[0703] * n=3 반복부의 평균.

[0704] ¶ hu94B2.v105.

[0705] § 타우 모노머에 대한 최소 결합이 관측되었다.

[0706] NT, 시험되지 않음.

[0707] **실시예 5: 인간화된 항-타우 항체의 안정성 분석**

[0708] *화학 불안정성의 식별*

[0709] 항체 샘플은 생성물의 유통 기한을 넘어 안정성을 모방하기 위해 열적으로 스트레스화되었다. 샘플은 20mM 아세테이트 완충제, pH 5.5, 또는 인산염 완충제, pH 7.4 속에 교환된 완충제가었고, 1 mg/㎖의 농도로 희석되었다. 1 ml의 샘플은 2 주 동안 40℃에서 스트레스화되었고 두번째 것은 대조군으로서 -70℃에서 보관되었다. 모든 샘플은 그 다음 액체 크로마토그래피(LC) - 질량 분광분석법(MS) 분석을 이용하여 분석될 수 있는 펩티드를 창출하기 위해 트립신을 이용하여 소화되었다. 샘플 체류 시간에서 각 펩티드에 대해, LC로부터 뿐만 아니라 고해상도 정확한 질량 및 펩티드 이온 단편화 정보 (아미노산 서열 정보)가 MS에서 획득되었다. 추출된 이온 크로마토그램 (XIC)은 ±10 ppm의 윈도우에서 데이터 세트로부터 당해 펩티드 (천연 및 변형된 펩티드 이온)으로 취해졌고 피크는 구역을 결정하기 위해 통합되었다. 변형의 상대 백분율은 100 곱하기 (변형된 펩티드의 면적 플러스 천연 펩티드의 면적)으로 (변형된 펩티드의 면적)을 나눔에 의해 각 샘플에 대해 산출되었다. 이들 상대 백분율은 그 다음 대조군 (t=0)과 스트레스화 (t=2주) 샘플 사이 비교되었다. 보여진 백분율은 스트레스화 (t=2주) 값으로부터 공제된 대조군 (t=0) 값을 나타낸다. 항체 hu37D3-H9.v1 및 hu37D3-H9.v5의 탈아미드화 분석은 경쇄 CDR-1 이내 서열 $N^{28}G^{29}N^{30}$ (카밧 넘버링)이 탈아미드화에 취약하였다는 관찰로 이어졌다. 탈아미드화된 $N^{28}G^{29}N^{30}$에서 증가는 hu37D3-H9.v1에 대하여 16.5% 및 hu37D3-H9.v5에 대하여 11%인 것으로 밝혀졌다.

[0710] *항원에 항체 결합에 관한 탈아미드화의 영향*

[0711] 인간 타우에 대하여 친화도에 관한 N^{28} 탈아미드화의 영향을 평가하기 위해, 널리 분리된 N^{28} 탈아미드화 상태를 가진 2개 샘플을 수득하는 것이 바람직하였다. Hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P는 포스페이트 완충된 염수, pH 7.4내 1 mg/㎖의 농도로 2 주 동안 40℃에서 항온처리되었다. $N^{28}G^{29}$ 모티프의 탈아미드화는 LC-MS/MS를 이용하여 측정되었다. t = 2 주 스트레스화 샘플은 t = 0 비-스트레스화 샘플에 비하여 43.1% 증가 탈아미드화를 가졌다. 스트레스화 및 비-스트레스화 항체는 GE Biacore 인간 IgG 포획 키트 및 시리즈 S CM5 칩을 이용하여 표면 플라즈몬 공명 (Biacore)에 의해 타우 결합을 위하여 분석되었다. hIgG는 10mM HEPES pH7.4, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20 (작동 완충제, HBSP)내 2 ㎍/㎖로 희석되었고 15초 (t0 샘플) 또는 17초 (t2 샘플) 동안 10 ㎕/분의 유속에서 포획되었다. 동력학 데이터는, 30 ㎕/분의 유속, 300 초 회합 단계 및 1800 초 해리 단계를 이용하여, HBSP내 0, 3.1, 6.3, 12.5, 25, 25, 50 & 100 nM의 농도로 주사된 인간 타우 모노머에 대하여 수집되었다. 주기 사이에, 표면은 10 ㎕/분으로 3M 염화마그네슘의 30 초 주사를 이용하여 재생되었다. 1:1 결합 모델은, "RI" 파라미터의 국부 적합화를 포함하는, 기기 디폴트를 이용하여 데이터에 적합화되었다. 도 6 및 표 12에서 보여진 결과는 스트레스화 항체가 본 실험에서 비-스트레스화 항체보다 더 큰 수준으로 고정되었어도, (파라미터 Rmax의 규모로 표시되는 경우) 타우 결합 신호의 규모는 현저히 더 낮았다는 것을 입증한다. 포획 수준에서 차이에 대하여 Rmax 값의 정규화 이후, 스트레스화 (t=2주) 샘플은 (정규화된 Rmax에서 56% 감소로 표시된) 비-스트레스화 샘플의 총 타우 결합 수용력의 대략 절반을 보여주는 것 같았다. 산출된 친화도는 변화하는 것처럼 보이지 않았다: 본 분석에서 t=0와 t=2주 샘플 사이 K_D 의 차이는 2% 미만 (t=0 및 t=2주에 대하여 K_D = 0.7nM)이었다. 결과는 고 친화도 항체의 상당히 감소된 집단을 함유하는 t=2주 샘플과 일관된다.

표 12

[0712]

표면 플라즈몬 공명에 의한 모노머성 타우에 스트레스화 및 비-스트레스화 hu37D3-H9.v5 샘플의 상대 결합				
hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P 샘플	**리간드 수준 (RU)**	**Rmax (RU)**	**정규화된 Rmax (= Rmax / 리간드 수준)**	**정규화된 Rmax에서의 변화**
대조군 (t=0)	102.9	47.7	0.46	N/A
스트레스화 (t=2주)	146.8	30.2	0.21	- 56%

[0713] *항원으로의 항체 결합에 관한 탈아미드화의 영향 및 "정규화된 Rmax"의 산출*

[0714] 아스파라긴 탈아미드화가 아스파르트산 및 이소-아스파르트산 생성물을 유발한다고 예상되는 것을 감안하면 (Bischoff R. & Kolbe H.V.J. (1994). *J. Chromat.* 5, 662, p261-278) 인간 타우 모노머에 대한 친화도에 관하여 D^{28} (변이체 hu37D3-H9.v5 N28D)로 N^{28} 대체의 영향은 분석되었다. 친화도는 Biacore T200 기기, GE Biacore 인간 IgG 포획 키트 및 CM5 시리즈 S 칩을 이용하여 25℃에서 평가되었다. hIgG는 10mM HEPES pH7.4, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20 (작동 완충제, HBSP)내 2 ㎍/㎖로 희석되었고 22초 동안 10㎕/분의 유속에서 포획되었다. 동력학 데이터는, 30㎕/분의 유속, 300초 회합 단계 및 600초 해리 단계를 이용하여, HBSP내 0, 6.3, 12.5, 25, 25, 50, 100, 200, 및 400 nM의 농도에서 주사된 인간 타우 모노머에 대하여 수집되었다. 주기 사이에, 표면은 10㎕/분으로 3M 염화마그네슘의 30 초 주사를 이용하여 재생되었다. 1:1 결합 모델은 동력학 분석을 이용하여 산출된 (hu37D3-H9.v5 N28D로서 본원에서 또한 지칭된) hu37D3-H9.v5 및 hu37D3-H9.v5.3에 대하여 데이터 및 친화도에 적합화되었다. 1:1 적합화에 사용된 파라미터는 "RI" 파라미터에 대하여 국부 적합화의 기기 디폴트를 포함하였다. 결과는 도 7과 표 13에 제공된다.

[0715] hu37D3-H9.v5 N28D 변이체에 대하여 산출된 K_D는 동일한 조건 하에서 분석된 hu37D3-H9.v5에 대하여 1.5×10^{-9} M (평균, n = 4 실험내 결정)에 비교된, 160×10^{-9} M이었다. 따라서, N^{28}의 D^{28}로의 전환은 친화도의 > 100-배수 감소를 유발시킨다. hu37D3-H9.v5 N28D 변이체의 비교적으로 낮은 친화도, 및 비교적으로 급속 동력학을 감안하여, 우리는 N^{28} 및 D^{28} 변이체의 혼합물의 동력학 분석이 더 높은 친화도 집단에 의해 지배되었고, 더 낮은 친화도 변이체의 존재가 정규화된 Rmax에서 감소에 의해 반영되었다는 것을 평가하였다. 상기 평가를 입증하기 위해, 항체 변이체 hu37D3-H9.v5 및 hu37D3-H9.v5 N28D의 타우-결합 프로파일은 동일 양으로 함께 혼합된 2개 항체의 것과 비교되었다. hu37D3-H9.v5 단독과 비교하여, hu37D3-H9.v5 및 hu37D3-H9.v5 N28D의 1:1 혼합물은 정규화된 Rmax에서 45% 감소를 유발하였다 (표 13). 우리는 열 스트레스시 정규화된 Rmax의 변화가 스트레스화 샘플에서 고 친화도 항체의 감소된 집단을 나타낼 수 있다는 것을 결론내었다. 우리는 정규화된 Rmax의 변화가 따라서 개선된 안정성을 위하여 hu37D3-H9의 변이체를 스크리닝하는데 사용될 수 있다는 것을 평가하였다.

표 13

[0716]

hu37D3-H9.v5의 열 스트레스시 및 기대된 탈아미드화 생성물 hu37D3-H9.v5 N28D와 hu37D3-H9.v5의 혼합시 관측된 정규화된 Rmax의 변화				
샘플	**K_D (nM)**	**Rmax (RU)**	**참조에 비교된, 정규화된 Rmax에서의 감소***	**코멘트**
hu37D3-H9.v5 hIgG1	1.5 ± 0.2	76.1 ± 0.4	참조	4개 실험-내 분석의 평균 +/- 표준 편차
hu37D3-H9.v5 N28D hIgG1	160	81.0	4%	
hu37D3-H9.v5 & hu37D3-H9.v5 N28D hIgG1	2.0	46.4	45%	2개 항체 1:1 비율로 혼합됨
hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P, t=0	1.5	68.8	3%	하기에 대한 대조군: 스트레스화 샘플
hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P, t=2주	1.5	33.4	54%	스트레스화 샘플

[0717] *정규화된 Rmax = Rmax (RU) / 리간드 수준 (RU). 참조 항체에 대하여 정규화된 Rmax = 0.33 (4개 실험내 결정의 평균, 표준 편차 < 0.01).

[0718] *항체 최적화 및 선택*

[0719] 90개 37D3-H9 변이체는 2-주 40℃ 열 스트레스 기간과 무관하게 그들의 기능성 안정성을 비교하기 위해 Biacore에 의해 평가되었다. 변이체는 $N^{28}G^{29}N^{30}T^{31}$ 모티프의 대부분의 단일 돌연변이를 포함하였고, 이중 돌연변이체는 G29A 돌연변이, 이들을 수소-결합된 잔기로 기능적으로 대체할 수 있는 Asn-28 및 Tyr-32의 이중 돌연변이, 뿐

만 아니라 최초 37D3-H9 항체 또는 대응하는 생식계열 잔기 변이체에서 존재한 어느 하나의 잔기로서 잔기 2, 4, 33, 및 93의 모든 가능한 순열을 함유한다. 또한, 돌연변이는, Asn-28 잔기의 친화도 또는 안정성에 영향을 주지 않는, Asp 또는 Glu인 잔기 1의 문맥에서 시험되었다.

[0720] 항체는 96-웰 포멧으로 Expi293 세포의 일시적 형질감염 및 500㎕ MCA96 헤드를 가진 Tecan freedom EVO 200 액체 취급 시스템에서 수행된 자동화 정제에 의해 발현되었다. 간단히, 1 mL 배양액내 IgG는 20㎕ MabSelect SuRe 수지 (Glygen Corp & GE Healthcare)로 주문 포장된 팁 칼럼을 이용하여 포획되었다. 1×PBS pH 7.4로 세정 이후, IgG는 160㎕의 50 mM 인산 pH 3 중에서 용출되었고 12㎕의 20× PBS pH 11로 중화되었다. MabSelect SuRe 팁 칼럼은 0.1 M NaOH에 박리되었고 최대 15회 연속적인 사용을 위하여 1×PBS pH 7.4로 재생되었다. 96-웰 포멧의 정제된 항체는 해밀턴 스타 액체 취급 로봇을 이용하여 0.1 mg/㎖로 정규화되었다. "사전-스트레스화" 샘플은 대략 4℃에서 유지되었고 "사후-스트레스화" 샘플은 PCR 기계에서 2 주 동안 40℃에서 항온처리되었다. 변이체의 기능성 안정성은 "사전-스트레스화" 및 "사후-스트레스화" 항체 제제로 표면 플라즈몬 공명 동력학 실험의 실행에 의해 비교되었다. 항체는 GE Biacore 인간 IgG 포획 키트 및 Biacore T200 기기를 이용하여 생성된 인간 항체 포획 CM5 시리즈 S 칩을 이용하여 평가되었다. 2㎍/㎖로 희석된 항체는 15초 주사 시간 및 10 ㎕/분 유속을 이용하여 고정화되었다. 40㎕/분의 유속을 이용하여, 25℃에서 0 nM, 26.5 nM 및 265 nM으로 타우 모노머에 결합은 180초 회합 단계 그 다음 300 초 해리 단계 동안 모니터링되었다. 샘플은 다중-주기 동력학 포멧을 이용하여 10mM HEPES pH7.4, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20 (HBSP)에서 실행되었다. 데이터는 BIAevaluation(BIA평가) 소프트웨어, 적합화 1:1 결합 모델을 이용하여 분석되었다. 수득한 친화도 (K_D) 값은 도 8a-d에서 보여진다. 안정성 지수는, (예를 들어 핵심 잔기의 탈아미드화로 인한) 친화도-절충된 항체가 동등하게 IgG 포획 수준 ("리간드 수준")에 기여하지만 측정된 타우 결합에 덜 기여한다는 근거, 그리고 이러한 것이 Rmax에 대하여 실험적으로 유래된 값에서 반영될 것이라는 근거를 이용하여, 또한 산출되었다. 포획된 각각의 항체의 양에서 변동을 설명하기 위해, Rmax는 (항체 포획 동안 고정된 반응 단위인, "리간드 수준"으로 측정된 경우) 항체 포획 수준으로 정규화되었다. 따라서 정규화된 Rmax는 "리간드 수준" (hIgG 포획 단계 동안 포획된 RU를 나타내는 평가 산출, 단위=RU)에 의해 분할된 실험적 Rmax (단위=RU)로서 산출되고, 안정성 지수는 정규화된 Rmax (사전-스트레스화)에 의해 분할된 정규화된 Rmax (사후-스트레스화)로서 여기에서 산출된다.

[0721] 선택된 항체는 CHO 세포의 일시적 형질감염에 의해 발현되었고 정제되었다. 항체는 그 다음 2 주 동안 1 mg/㎖으로 스트레스화되었고 탈아미드화는, DTT 감소, IAA 캡핑 및 pH 8.2 소화와 RCM 트립신 펩티드 맵핑을 이용하여, LC-MS/MS에 의해 분석되었다. 결과 (표 14)는 변이체 hu37D3-H9.v28.A4가 $N^{28}G^{29}N^{30}$ 모티프에서 탈아미드화에 감소된 감수성을 가졌다는 것을 증명하였다. hu37D3-H9.v28.A4의 감소된 탈아미드화는 의외이었고, 잔기가 Asn-28 잔기의 매우 근접해서 위치하지 않으면서(도 9) F33L 돌연변이가 Asn-28를 안정화시키는 방식이 분명하지 않다.

표 14

[0722] 탈아미드화를 위한 스트레스 시험에서 hu37D3-H9.v28.A4 변이체의 안정성

항체		**열 스트레스 상태**	**경쇄 $N^{28}G^{29}N^{30}$ 의 탈아미드화의 증가**
hu37D3-H9.v1	hIgG1	아세테이트 완충제, pH 5.5에서 40℃	16.5%
hu37D3-H9.v5	hIgG1	아세테이트 완충제, pH 5.5에서 40℃	11%
hu37D3-H9.v28.A4	hIgG1	아세테이트 완충제, pH 5.5에서 40℃	N^{28}: 2.8% N^{30}: 0.2%
		PBS pH 7.4에서 37℃	N^{28}: 5.3% N^{30}: ND
	hIgG4.S228P.YTE	아세테이트 완충제, pH 5.5에서 40℃	N^{28}: 0% N^{30}: 0%
		PBS pH 7.4에서 37℃	N^{28}: 10.4% N^{30}: 2.0%

[0723] **실시예 6: 인간화된 항-타우 항체 선택 및 특성규명**

[0724] *항체 선택 및 특성규명: 인간 타우 단백질에 결합*

[0725] 선택된 항체의 친화도는 Biacore T200 기기, GE Biacore 인간 IgG 포획 키트 및 CM5 시리즈 S 칩을 이용하여 25℃에서 평가되었다. hIgG는 10mM HEPES pH 7.4, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20 (작동 완충제, HBSP)내 0.25㎍/㎖로 희석되었고 150초 동안 10㎕/분의 유속에서 포획되었다. 동력학 데이터는, 30 ㎕/분의 유속, 300초 회합 단계 및 600초 해리 단계를 이용하여, HBSP내 0, 0.4, 1.2, 3.7, 11, 11,33 및 100 nM의 농도로 주사된 인간 타우 모노머에 대하여 수집되었다. 주기 사이에, 표면은 10㎕/분으로 3M MgCl의 2회 순차적인 30 초 주사를 이용하여 재생되었다. 데이터는 1:1 결합 모델에 적합화되었다 (표 15).

표 15

[0726]

선택된 인간화된 항-타우 항체 변이체에 대한 동력학 데이터				
항체	동형체	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu37D3-H9.v28.A4	hIgG1	1.5	6.9×10^{5}	1.1×10^{-3}
hu37D3-H9.v5	hIgG1	1.0	7.5×10^{5}	0.8×10^{-3}
hu37D3-H9.v5	hIgG4.S228P	1.3	7.1×10^{5}	0.9×10^{-3}
hu37D3-H9.v1	hIgG4.S228P	2.0	6.7×10^{5}	1.3×10^{-3}

[0727] *항체 특성규명: hIgG4.S228P.YTE 포멧으로 인간 타우 단백질에 결합*

[0728] 친화도는 Biacore T200 기기, GE Biacore 인간 FAb 포획 키트 및 CM5 시리즈 S 칩을 이용하여 25℃에서 평가되었다. hIgG는 10mM HEPES pH7.4, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20 (작동 완충제, HBSP)내 0.5㎍/㎖로 희석되었고 180초 동안 10㎕/분의 유속에서 포획되었다. 동력학 데이터는, 30㎕/분의 유속, 300 초 회합 단계 및 600 초 해리 단계를 이용하여, HBSP내 0, 0.4, 1.2, 3.7, 11, 11, 33 및 100 nM의 농도로 주사된 인간 타우 모노머에 대하여 수집되었다. 주기 사이에, 표면은 10 mM 글리신 pH 2.1의 2회 순차적인 60초 주사를 이용하여 재생되었다. 데이터는 1:1 결합 모델에 적합화되었다. 동력학적 데이터는 표 16에 도시된다.

표 16

[0729]

표면 플라즈몬 공명에 의한 모노머성 인간 타우에 hu37D3-H9.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE의 결합 동력학				
항체	항체 제조	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu37D3-H9.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE	Prep 1	1.4	6×10^{5}	9×10^{-4}
	Prep 2	1.4	6×10^{5}	9×10^{-4}

[0730] *항체 특성규명: 시노몰구스 원숭이 타우 단백질에 결합*

[0731] 친화도는 Biacore T200 기기, GE Biacore 인간 IgG 포획 키트 및 CM5 시리즈 S 칩을 이용하여 25℃에서 평가되었다. hIgG는 10mM HEPES pH7.4, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20 (작동 완충제, HBSP)내 2 ㎍/㎖로 희석되었고 15초 동안 10 ㎕/분의 유속에서 포획되었다. 동력학 데이터는, 하나의 중복 농도와, 1.2와 100 nM 사이 5개의 상이한 비-제로 농도의 최소 한도로 주사된 인간 타우 모노머를 위하여 수집되었다. 동력학은 30 ㎕/분 유속, 300초 회합 단계 및 600 초 해리 단계를 이용하여 평가되었다. 주기 사이에, 3M 염화마그네슘의 30초 재생 주사사 10 ㎕/분의 유속으로 수행되었다. 결과는 1:1 결합 모델에 적합화되었다. 동력학적 데이터는 표 17에 도시된다.

표 17

[0732]

모노머성 시노몰구스 원숭이 타우에 대한 인간화된 항-타우 항체의 친화도					
항체	리간드 수준 (RU)	Rmax (RU)	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu37D3.v28.A4	113.9	62.6	0.7	17×10^{5}	1×10^{-3}
hu37D3.v28.F1	126.9	61.2	1.3	12×10^{5}	2×10^{-3}
hu37D3.v28.A12	162.6	85.2	1.0	17×10^{5}	2×10^{-3}

hu37D3.v29.2	168.6	86.0	1.4	17×10^{5}	2×10^{-3}
hu37D3-H9.v5	125.1	55.5	0.6	15×10^{5}	1×10^{-3}
hu37D3-H9.v1	130.2	51.7	0.8	20×10^{5}	1×10^{-3}

[0733] 인간화된 항체 hu37D3.v28.A4 및 hu37D3.v28.F1은 또한 인산화된 타우 (p타우)에 결합한다.

[0734] **실시예 7: 항-타우 항체의 약동학**

[0735] *생체내* 항-타우 37D3-H9 mIgG2a 항체의 약동학을 평가하기 위해, C57BL/6 마우스는 의식있는 마우스에 10mg/kg의 용량으로 단일 정맥내 (IV) 또는 복강내 (IP) 볼러스 주사로 투여되었다. 최대 28일 투여후 다양한 시점에서, 혈장 샘플은 결정된 항-타우 항체 농도로 수집되었다.

[0736] 마우스 혈장내 복용된 항체의 농도는 마우스 항-muIgG2a 항체 코트를 이용한 일반 ELISA, 그 다음 1:100의 희석액에서 시작하는 혈장 샘플의 첨가로 측정되었고, 마우스 항-muIgG2a-비오틴 콘주게이트, 및 그 다음 검출용 호스래디쉬 퍼옥시다제에 콘주게이트된 스트렙타비딘 첨가에 의해 마무리되었다. 검정은 1.56-200 ng/㎖의 표준 곡선 범위 및 0.16 ㎍/㎖의 검출 한계를 가졌다. 상기 검출 한계 미만의 결과는 보고가능 미만(LTR)으로서 보고되었다.

[0737] 도 10은 항-타우 37D3-H9 mIgG2a에 대하여 약력학적 분석의 결과를 보여준다. 항-타우 37D3-H9 mIgG2a는, 6.31 ㎖/1일/kg의 청소능을 가진, 동형체 대조군 항체로서 야생형 C57BL/6 마우스에서 유사한 노출 및 청소능을 가졌다.

[0738] *생체내* 항-타우 94B2-C1 mIgG2a 및 항-타우 125B11-H3 mIgG2a의 약동학을 평가하기 위해, 항체의 단일 IP 볼러스 주사는 의식있는 C57BL/6 마우스에 10 mg/kg의 용량으로 투여되었다. 최대 28 일 투여후 다양한 시점에서, 혈장 샘플은 결정된 항-타우 항체 농도로 수집되었다.

[0739] 마우스 혈장내 복용된 항체의 농도는 및 마우스 항-muIgG2a 항체 코트를 이용한 일반 ELISA, 그 다음 1:100의 희석액으로 시작하는 혈장 샘플의 첨가로 측정되었고, 마우스 항-muIgG2a-바이오틴 콘주게이트, 및 그 다음 검출용 호스래디쉬 퍼옥시다제에 콘주게이트된 스트렙타비딘 첨가에 의해 마무리되었다. 검정은 0.78-100 ng/㎖의 표준 곡선 범위 및 0.078 ㎍/㎖의 검출 한계를 가졌다. 농도는 코트로서 재조합 타우를 이용한 특이적 ELISA, 그 다음 1:10의 희석액으로 시작하는 혈장 샘플의 첨가로 또한 측정되었고, 검출용 호스래디쉬 퍼옥시다제에 콘주게이트된 염소 항-mIgG2a의 첨가에 의해 마무리되었다. 검정은 0.078-10 ng/㎖의 표준 곡선 범위 및 0.0008 ㎍/㎖의 검출 한계를 가졌다. 상기 검출 한계 미만의 결과는 보고가능 미만(LTR)으로서 보고되었다.

[0740] 이러한 실험의 결과는 도 16 및 도 17에 도시되어 있다. 항-타우 94B2 mIgG2a는 농도가 일반 검정을 이용하여 분석된 경우 동형체 대조군 항체로서 야생형 C57BL/6 마우스에서 유사한 노출 및 청소능을 가졌지만, 농도가 특이적 검정을 이용하여 분석된 경우 더 낮은 노출 및 더 빠른 청소능을 가졌다. 도 16 *참고*. 일반 검정에 의해 계측된 청소능은 4.06 ㎖/1일/kg이었고 특이적 검정에 의해 계측된 것은 7.53 ㎖/1일/kg이었다. 이들 결과는 항체가 그의 표적을 인식하는 그의 능력을 약화시키는 경시적으로 *생체내* 변화를 경험할 수 있다는 것을 시사한다. 항-타우 125B11-H3 mIgG2a는, 농축물을 생성한 검정과 무관하게, 동형체 대조군 항체로서 야생형 C57BL/6 마우스에서 유사한 노출 및 청소능을 가졌다. 도 17 *참고*. 일반 검정에 의해 계측된 청소능은 4.96 ㎖/1일/kg이고 특이적 검정에 의해 계측된 것은 4.90 ㎖/1일/kg이다.

[0741] 표 18은 마우스에서 항-타우 항체 37D3-H9, 94B2-C1, 및 125B11-H3에 대한 약력학적 파라미터를 보여준다.

표 18

[0742]

항-타우 항체에 대한 약력학적 파라미터					
	투여 경로	**검정**	**Cmax (㎍/㎖)**	**AUCinf (㎍/㎖*일)**	**CL 또는 CL/F (mL/일/kg)**
37D3-H9	IV	일반	185	1590	6.31
	IP	일반	107	1680	6.76
94B2-C1	IP	일반	151	2460	4.06
	IP	특이적	141	1330	4.91

125B11-H3	IP IP	일반 특이적	127 151	2020 2040	4.96 4.90

[0743] *생체내* hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P 및 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 항체의 약동학을 평가하기 위해, 시노몰구스 원숭이 (*마카카 파스시컬라리스*)에, 의식있는 원숭이(moneys)에 1 mg/kg의 용량으로 단일 IV 볼러스 주사가 투여되었다. 최대 49 일 투여후 다양한 시점에서, 혈장 샘플은 결정된 항-타우 항체 농도로 수집되었다.

[0744] 원숭이 혈장내 복용된 항체의 농도는 및 양 항-인간 IgG 항체 코트를 이용한 일반 ELISA, 및 이후 1:100의 희석액으로 시작하는 혈장 샘플의 첨가로 측정되었고, 검출용 호스래디쉬 퍼옥시다제에 콘주게이트된 염소 항-인간 IgG의 첨가에 의해 마무리되었다. 검정은 0.156-20 ng/㎖의 표준 곡선 범위 및 0.02 ㎍/㎖의 검출 한계를 가졌다. 상기 검출 한계 미만의 결과는 보고가능 미만(LTR)으로 보고되었다.

[0745] 도 11은 hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P 및 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE에 대하여 약력학적 분석의 결과를 보여준다. 도 11에서, 데이터포인트의 각각의 세트는 하나의 동물을 나타내고 라인은 항체 및 검정 그룹에서 모든 동물에 대한 평균을 나타낸다. 표 19는 시노몰구스 원숭이에서 hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P 및 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE에 대한 약력학적 파라미터를 보여준다.

표 19

[0746]

시노몰구스 원숭이에서 hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P 및 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE에 대한 약력학적 파라미터					
항체	검정	Cmax (㎍/㎖)	AUCinf (일*㎍/㎖)	CL (mL/일/kg)	Vss (mL/kg)
항-gD hIgG4	일반	34.6	386	2.66	55.5
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	일반 특이적	35.7 ± 2.59 35.4 ± 1.37	559 ± 209 419 ± 89.9	1.97 ± 0.743 2.47 ± 0.581	71.9 ± 16.0 60.8 ± 3.49
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE	일반 특이적	34.5 ± 5.23 33.5 ± 2.72	578 ± 43.5 520 ± 39.0	1.74 ± 0.125 1.93 ± 0.139	60.5 ± 1.87 56.5 ± 4.90

[0747] **실시예 8: 항-타우 항체의 추가 에피토프 특성규명**

[0748] 바이오티닐화된 타우 모노머 및 바이오티닐화된 펩티드 (MAPT_10-24)에 37D3-H9 결합의 비교 이후, 추가의 바이오티닐화된 펩티드에 37D3-H9의 결합이 또한 평가되었다. Nunc maxisorp 96-웰 마이크로플레이트는 50 mM 탄산 나트륨 완충제, pH 9.6 중의 2 ㎍/㎖로 희석된 뉴트라비딘(Neutravidin)으로 12 시간 넘게 4℃에서 코팅되었다. 모든 차후의 항온처리는 실온에서 수행되었다. 코팅 이후, 플레이트는 2시간 동안 Superblock™ (PBS) 차단 완충제 (Thermo Fisher Scientific)으로 차단된 다음 PBS, 0.05% 폴리소르베이트 20으로 철저하게 세정되었다. 웰들은 그 다음 1시간 동안 1 ㎍/㎖로 바이오티닐화된 타우 펩티드 (표 20) 또는 Avi-태그 바이오티닐화된 타우 모노머에 노출되었고 이전처럼 세정되었다. 펩티드를 표준 고체-상 Fmoc 화학을 사용하여 합성하였다 (*참고: 예컨대*, Fmoc solid phase peptide synthesis: A practical approach; Chan, W. C., White, P. D., Eds.; Oxford University Press: New York, 2000). 90% Superblock™ (PBS) 차단 완충제내 500 nM 내지 50 pM 연속으로 희석된, 항체 37D3-H9 mIgG2a 및 hu37D3-H9.v5 hIgG1은 90 분 동안 바이오티닐화된-타우 코팅된 웰들에 결합하게 되었다. 웰들은 이전처럼 세정되었고 결합된 항체는 Superblock™ 차단 완충제 (토끼 항-마우스 IgG 또는 염소 항-인간 IgG (H+L) 각각)내 1/1000 희석된 퍼옥시다제-콘주게이트된 2차 항체 (Invitrogen / Life Technologies)로 검출되었다. 20 분후 웰들은 이전처럼 세정되었고 신호는 TMB 마이크로웰 2-성분 기질 (KPL)로 발색되었다. 반응은 1M 인산의 첨가로 중단되었고 450 nm에서 흡광도는 SpectraMax M2 플레이트리더로 측정되었다.

표 20

[0749]

펩티드 서열		
MAPT 서열	**펩티드 서열**	**서열 번호:**
MAPT(10-24)	VMEDHAGTYGLGDRK	592
MAPT(2-24)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK	593
MAPT(2-34)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD	594
MAPT(10-44)	VMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLK	595

[0750] 이들 실험 결과는 도 12에 도시된다. 도 12A는 표시된 펩티드에 대한 각각의 표시된 항체의 결합을 보여준다. 항체 37D3-H9 및 94B2-C1 둘 모두는 그 실험에서 단편 10-24에 강한 결합을 보여주었고, 항체 94B2-C1은 또한 단편 1-15에 강한 결합을 보여주었다. 항체 19F8-C11 및 123E9-A1은 단편 19-33에 강한 결합을 보여주었고, 반면에 항체 89F4-A1은 단편 28-42 및 37-51에 강한 결합을 보여주었다. 도 12a *참고*. 항체 37D3-H9 mIgG2a 및 hu37D3-H9.v5 hIgG1 둘 모두는 타우 단편 2-24 및 2-34에 강한 결합 및 단편 10-24에 더욱 약한 결합을 보여주었다. 도 12b 및 12c *참고*. 이들 결과는 항체 37D3-H9 mIgG2a 및 hu37D3-H9.v5 hIgG1이 성숙한 단백질의 아미노산 2-24 이내 타우의 에피토프에 결합하는 것을 시사한다.

[0751] 알라닌 스캐닝 치환 실험에서, 돌연변이 Y18A 및 L20A는 타우 단편 (단편 2-21)에 뮤린 항체 37D3-H9에 의해 결합을 폐지하는 것으로 밝혀졌고, 항체가 이들 타우 잔기를 접촉시키는 것을 시사한다. 일련의 15량체 상쇄 펩티드를 이용하여, 뮤린 항체 37D3-H9가 단편 10-24에 관해 단편 9-23에 유사한 결합을 보여주었고, 또한 단편 7-21, 8-22, 및 11-25에 중간 정도의 결합을 보여주었다는 것이 밝혀졌다.

[0752] **실시예 9: 37D3-H9 인간화된 항체의 세포 기반 특성규명**

[0753] 방법

[0754] *1차 해마 및 미세아교 배양액 및 해마-미세아교 공동-배양액*

[0755] 해리된 1차 해마 뉴런은 배아 16-17 일 야생형 C57BL/6N 마우스로부터 제조되었다. 세포는 25,000 세포/웰로 PDL/라미닌-코팅된 8-웰 챔버 슬라이드 (Biocoat, 354688 Corning)에 플레이팅되었다. 세포는 NbActiv4 (BrainBits)에 플레이팅되었고 유지되었고 배지의 절반은 매주 2회 대체되었다. 재조합 타우 및 항체는 18 세포 분열에서 배양액에 적용되었다.

[0756] 미세아교 배양액을 위하여, 생후 1-2 일 C57BL/6N 마우스로부터 피질 및 해마는 10-12 일 동안 225 mm^2 배양 플라스크에서 DMEM내 10% FBS로 해리 및 성장되었다. 배양 플라스크는 미세아교세포를 해리시키기 위해 약하게 진탕되었고 DMEM내 10% FBS로 세포는 이미지화를 위하여 30,000 세포/웰로 PDL/라미닌-코팅된 8-웰 챔버 슬라이드 또는 사이토카인 검정을 위하여 100,000 세포/웰로 미코팅된 48-웰 플레이트 (3548, Corning)에서 리플레이팅되었다. 플레이팅 4-5 시간후, 세포는 무혈청 저-글루코스 DMEM으로 스위칭되었고 재조합 타우 및 항체로 처리 이전 밤새 유지되었다.

[0757] 해마-미세아교 공동-배양액은 8-웰 슬라이드 챔버 (12,500 미세아교세포 및 25,000 뉴런/ 1 웰)에 18 DIV 1차 해마 뉴런 상에 225 mm^2 배양 플라스크로부터 해리된 미세아교세포의 리플레이팅에 의해 제조되었다. 공동-배양액은 미세아교 플레이팅 4 시간 이후 재조합 타우 및 항체로 처리되었다.

[0758] *재조합 타우 및 항체의 시험관내 처리*

[0759] 18 DIV 해마 배양액 또는 해마-미세아교 공동-배양액에 대하여, 재조합 인간 올리고머성 타우 및 항체 (1:1 비로 500 nM 각각) 또는 대조군은 37°C에서 1시간 동안 뉴런 배양 배지 (1:1로 18DIV 해마 배양액:신선한 NbActiv4로부터 컨디셔닝된 배지)에서 사전-항온처리된 다음 이들은 세포에 첨가되었다. 세포는 72시간 (해마 배양액) 또는 48시간 (해마-미세아교 공동-배양액) 동안 배지에서 타우-항체 혼합물 또는 대조군으로 항온처리되었다. 세포는 고착 이전 PBS로 3회 세정되었다.

[0760] 미세아교세포 배양을 위하여, 재조합 인간 올리고머성 타우 및 항체 또는 대조군은 세포에 첨가에 앞서 37℃에서 1시간 동안 혈청의 부재하에 저-글루코스 DMEM에서 125 nM 각각 (면역세포화학/이미지화) 또는 250 nM 각각 (사이토카인 검정)에서 사전-항온처리되었다. 면역세포화학/이미지화를 위하여, 세포는 타우-항체 혼합물 또는 대조군으로 10분 동안 항온처리되었고 고착 이전 PBS로 3회 세정되었다. 사이토카인 검정을 위하여, 세포는 타우-항체 혼합물 또는 대조군으로 24시간 동안 항온처리되었고 각각의 웰의 배지는 사이토카인 검정을 위하여 수집되었다.

[0761] *면역세포화학, 이미지화, 및 정량화*

[0762] 세포는 15분 동안 PBS내 4% 파라포름알데하이드로 고정되었고 10분 동안 PBS내 0.1% 트리톤 X-100으로 투과되었다. 10% 당나귀 혈청은 차단을 위하여 사용되었고 세포는 4℃에서 밤새 PBS내 1차 항체로 항온처리된 다음, 당나귀에서 발생된 적절한 종 (Invitrogen)에 대해 Alexa-형광단-표지된 2차 항체로 항온처리되었다. 사용된 1차

항체는 항-타우 (DAKO), 아미노산 11-24에 걸치는 인간 타우 N-말단 영역에 대해 발생된 토끼 항-인간 타우, 항-MAP2 (ab5392, Abcam), 및 항-Iba-1 (ab5076, Abcam)이었다. 슬라이드는 Prolong Gold DAPI (P36935, Invitrogen) 및 1번 커서슬립으로 실장되었다.

[0763] 공초점 형광 이미지화는 Zen 2010 소프트웨어 (Carl Zeiss, Inc.)를 이용하여 LSM780 (Carl Zeiss, Inc.)으로 수행되었다. 해마 배양액 및 해마-미세아교 공동-배양액의 이미지화를 위하여, 0.98㎛ 간격으로 5 z-스택 (stack) 이미지는 Plan Apochromat 20x/0.8 M27 대물 렌즈를 이용하여 수집되었다. MAP2 단편화 검정을 위하여, 최대 강도 z 투사는 이미지 스택에 대하여 창출되었고 Metamorph (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 이용하여 분석되었다. 중앙 필터 및 가장 근접한 데콘볼루션은 소음 감소에 사용되었다. 신경돌기 및 세포체 길이는 신경돌기 결과물 모듈 그 다음 형태적 처리를 이용하여 분석되었다. 15 픽셀 (6.225 μm) 미만의 단편은 MAP2 단편화의 측정치를 수득하기 위해 총 신호 길이로 정규화되었다.

[0764] 미세아교세포는 α-Plan Apochromat 100x/1.46 M27 대물로 화상형성되었다. 세포에서 재조합 타우 흡수의 정량화는 이미지 J (1.43u, 64-bit, 국립 보건원)으로 수행되었다.. 세포 면적의 ROI는 참조로서 Iba-1 신호를 이용하여 수작업으로 작도되었다. ROI의 타우 면역반응성의 면적 및 통합된 강도는 면적으로 정규화된 타우 면역반응성을 수득하기 위해 측정되었다. 모든 분석은 실험 조건에 맹검으로 수행되었다.

[0765] 결과

[0766] 실험 결과는 도 13에 나타내었다. 도 13a에서 나타낸 바와 같이, 전체 효과기 기능을 가진 항체는 뉴런-미세아교세포 공동-배양액에서 타우 독성에 대해 비보호성이었다. 도 13b는 올리고머성 타우 및 항체로 접촉된 뉴런-미세아교세포 공동-배양액의 이미지를 보여준다 (최하부 패널). 효과기 기능이 부족한, 항체 37D3-H9 hIgG4 및 hu37D3-H9 hIgG1 (N297G)는 타우 독성에 대해 보호성이었고, 반면에 37D3-H9 hIgG1은 아니었다.

[0767] **실시예 10: 37D3-H9 IgG2a 또는 37D3-H9 IgG2a DANG 투여된 타우 Tg 마우스내 타우 병리학의 용량-의존적 감소**

[0768] Thy1 프로모터하에 인간 타우 P301L을 발현하는 형질전환 마우스 (타우 P301L-Tg)는 C57BL/6N (Charles River) 배경에서 유지되었다. 타우 P301L-Tg 및 야생형 한배새끼 마우스를 처리군에 할당하고, 주 1회 복강내 (i.p.)로 하기를 투여하였다: IgG2a-대조군 (항-gp120) (30 mg/kg에서), 항-타우 37D3-H9 WT IgG2a (3, 10 또는 30 mg/kg에서), 또는 항-타우 37D3-H9 DANG IgG2a (3, 10 또는 30 mg/kg에서). DANG은, 효과기 기능을 폐지하는, IgG2a내 D265A/N297G 돌연변이를 지칭한다. 모든 항체-투여 용액은 10 mg/㎖의 농도에서 10 mM 히스티딘 pH 5.8, 6% 수크로스, 0.02% Tween 20으로 제조되었다. 치료는 13 주령에서 시작되었다. *생체내* 연구에서 마우스 그룹은 수컷이었고 3 코호트로 엇갈리게 배치되었다. 또한, 3 타우P301L-Tg 마우스는 치료 개시의 시간에 병리학의 기준선 수준을 계측하기 위해 임의의 치료 경험 없이 3 개월령에서 수거되었다.

[0769] 조직을 수거하기 위해, 마우스는 2.5% 트리브로모에탄올 (0.5ml / 25g 체중)로 마취되었고 PBS로 경심적으로 살포되었다. 뇌는 수거되었고 이등분되었다. 우측 반구는 4℃에서 밤새 4% 파라포름알데하이드에 고정된 다음 면역조직화학용 치료에 앞서 포스페이트 완충된 염수에 전달되었다. 좌측 반구는 얼음 하위-해부된 다음 생화학적 분석을 위하여 -80°C에서 냉동되었다. 꼬리 클립은 유전자형을 확인하기 위해 모든 마우스에서 채집되었다.

[0770] 절반뇌(Hemibrain)는 MultiBrain® 블록 (NeuroScience Associates, Knoxville, TN)을 이용하여 젤라틴 매트릭스 속에 다중으로 포매되었고 25 μm 두께로 관상면으로 단편화되었다. 각각의 블록 내에, 뇌 위치는 유전자형 및 치료에 대해 무작위 추출되었다. 개별 마우스 절반뇌 또는 MultiBrain® 블록의 자유-부유 절편은 이전에 기재된 바와 같이 (Le Pichon 등, 2013, PLoS One, 8(4): e62342), 그러나 Tris 완충된 염수 및 1차 항체 항온처리 대신에 PBS내 세정 및 실온 대신에 4℃에서 염색되었다. 1차 항체는 토끼 항-p타우212/214 (생성된 인하우스; 0.01 ㎍/㎖)이었다. 고도의 배경 염색을 회피하기 위해, 하위유형 특이적이었던 마우스 1차 항체의 경우에서, 우리는 대응하는 하위유형-특이적 2차 항체 (예를 들면 바이오티닐화된 항-마우스 IgG3, Bethyl A90-111B)를 사용하였다.

[0771] 면역조직화학적으로 염색된 슬라이드는 0.5 μm/픽셀의 해상도로 200x 배율에서 Leica SCN400 (Leica Microsystems; Buffalo Grove, IL) 전체 슬라이드 스캐닝 시스템을 이용하여 화상형성되었다. 당해 영역 (ROI)은 동물당 4 매칭된 해마 수준에서 수작업으로 작성되었고, 이들 ROI내 염색의 양은 아래 기재된 2개 종점을 이용하는 자동화 방식으로 정량화되었다. 모든 이미지 분석은 유전자형 및 처리 그룹에 대해 맹검으로 수행되었다. IHC 염색의 정량화용 양성 픽셀 면적 분석을 위하여, 항체-표지된 뇌 부문의 디지털 이미지는 이전에 기재된 바와 같이 분석되었다 (Le Pichon 등, 2013). 염색된 퍼센트 면적은 ROI의 총 픽셀 면적에 총 양성 픽셀을 정규화함으로써 산출되었다. 통합된 강도는, 양성 픽셀 면적에 대해서만, 비어-람버트 법칙, 흡광도=log(*투과된*

광 강도 / 입사광 강도)를 이용하여 산출되었다.

[0772] 이들 실험 결과는 도 14에 도시된다. 항-타우 37D3-H9 WT IgG2a 또는 항-타우 37D3-H9 DANG IgG2a의 투여는 해마에서 p타우212/214의 용량-의존적 감소를 유발하였다.

[0773] **실시예 11: 인간화된 37D3-H9 카파 1 변이체**

[0774] 카파 1 경쇄를 갖는, hu37D3-H9.v1에 기반된 인간화된 항체 변이체는 제조되었고 N^{28} 안정성에 대하여 시험되었다. hu37D3-H9.v1로 시험된 3개 변이체의 경쇄 가변 영역의 정렬은 도 18에서 보여진다. 3개의 변이체는 경쇄 가변 영역에서 서로 상이하다: hu37D3.v39는 돌연변이 F33L을 함유하고, hu37D3.v40은 돌연변이 G29T를 함유하고 hu37D3.v41은 돌연변이 N30Q를 함유한다.

[0775] 항체 샘플은 하기와 같이 열적으로 스트레스화되었다. 샘플은 20mM 히스티딘 아세테이트, 240mM 수크로스, pH 5.5에서 완충제 교환되고 1 mg/mℓ의 농도로 희석되었다. 1 ml의 샘플은 2 주 동안 40℃에서 스트레스화되었고 두번째 것은 대조군으로서 -70℃에서 보관되었다. 모든 샘플은 그 다음 액체 크로마토그래피(LC) - 질량 분광분석법(MS) 분석을 이용하여 분석될 수 있는 펩티드를 창출하기 위해 트립신을 이용하여 소화되었다. 샘플 체류 시간에서 각 펩티드에 대해, LC로부터 뿐만 아니라 고해상도 정확한 질량 및 펩티드 이온 단편화 정보 (아미노산 서열 정보)가 MS에서 획득되었다. 추출된 이온 크로마토그램 (XIC)은 ±10 ppm의 윈도우에서 데이터 세트로부터 당해 펩티드 (천연 및 변형된 펩티드 이온)으로 취해졌고 피크는 면적을 계측하기 위해 통합되었다. 변형의 상대 백분율은 100 곱하기 (변형된 펩티드의 면적 플러스 천연 펩티드의 면적)으로 (변형된 펩티드의 면적)을 나눔에 의해 각 샘플에 대해 산출되었다. 이들 상대 백분율은 그 다음 대조군 (t=0)과 스트레스화 (t=2주) 샘플 사이 비교되었다. 보여진 백분율은 스트레스화 (t=2주) 값으로부터 공제된 대조군 (t=0) 값을 나타낸다. 결과가 표 21에 도시된다. 결과는 F33L 돌연변이가 카파 1 인간화된 경쇄에서 탈아미드화 감소에 효과적이라는 것을 입증한다.

표 21

[0776]

탈아미드화에 대한 스트레스 시험에서 hu37D3-H9.v1 변이체의 안정성.		
항체		**경쇄 $N^{28}G^{29}N^{30}$ 의 탈아미드화의 증가**
hu37D3.v39	hIgG4.S228P.YTE	N^{28}: 2.7 % N^{30}: 유의미한 증가는 검출되지 않았다.
hu37D3.v40	hIgG4.S228P.YTE	N^{28}: 12.1 % N^{30}: 3.9 %
hu37D3.v41	hIgG4.S228P.YTE	N^{28}: 6.0 % N^{30}: 잔류물은 글루타민으로 대체하였다.

[0777] 인간화된 항체 변이체의 친화도는 Biacore T200 기기, GE Biacore 인간 FAb 포획 키트, 및 CM5 시리즈 S 칩을 이용하여 25℃에서 측정되었다. 항체를 HBSP 중 1 ㎍/mℓ (10mM HEPES pH7.4, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20)로 희석하고, 180초 동안 10 ㎕/분의 유속으로 포획하였다. 동력학 데이터는 단일 주기 동력학 방법론 및 30 ㎕/분의 유속을 이용하여 HBSP내 1.2, 3.7, 11,33 및 100 nM로 주사된 인간 타우 모노머에 대하여 수집되었다. 타우 모노머의 각각의 농축물은 3분의 기간 동안 주사되었고 해리는 10분 동안 모니터링되었다. 주기 사이에, 표면은 10 mM 글리신 pH 2.1의 2개 순차적인 1분 주사로 재생되었다. 데이터는 BIAEvaluation 소프트웨어를 사용하여 pH7.41:1 결합 모델에 적합화되었다. 각각의 항체는 실험 내 2회 분석되었고; 표 22에서 데이터는 평균 ± 범위로서 보여진다.

표 22

[0778]

모노머성 타우에 대한 hu37D3-H9.v1 변이체의 친화도			
	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	K_{off} (1/s)
hu37D3.v1 hIgG1	2.3 ± 0.3	$6\pm0.5\times10^{5}$	$1 \pm 0.1 \times10^{-3}$
hu37D3.v1 hIgG4	2.3 ± 0.3	$6\pm0.2\times10^{5}$	$1 \pm 0.1 \times10^{-3}$

hu37D3.v39 hIgG4.YTE	1.9 ± 0.2	$6\pm0.6\times10^{5}$	$1 \pm 0.02 \times10^{-3}$
hu37D3.v40 hIgG4.YTE	4.4 ± 0.5	$8\pm0.9\times10^{5}$	$3 \pm 0.02 \times10^{-3}$
hu37D3.v41 hIgG4.YTE	5.4 ± 0.3	$9\pm1.2\times10^{5}$	$5 \pm 0.3 \times10^{-3}$

[0779] **실시예 12: 시노몰구스 원숭이에서 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P 및 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE의 약동학 및 약력학**

[0780] *생체내* hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P 및 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 항체의 약동학 및 약력학을 평가하기 위해, 그룹당 5마리 의식있는 시노몰구스 원숭이 (*마카카 파스시컬라리스*)는 제1 단계에서 50mg/kg의 용량으로 단일 IV 볼러스 주사 투여되었다. 항-gD hIgG4는 대조군으로서, 또한 50mg/kg의 용량으로 사용되었다. 투여후 최대 35일의 다양한 시점에서, 혈장 및 CSF 샘플은 항-타우 항체 농도를 결정하기 위해 수집되었다. 최종 샘플 수집 이후, 동물은 제2 단계의 개시 이전 63-64 일 동안 회수하게 되었다. 제2 단계에서, 제1 단계로부터 15마리 동물, 플러스 3마리 추가의 동물은 2개 그룹으로 분할되었고; 제1 그룹 (n=9)은 항체 hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P 투여되었고 제2 그룹 (n=9)은 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 항체 투여되었고, 모두 50 mg/kg이었다. 그룹당 4마리 또는 5마리 동물의 뇌는 투여후 2 일 및 10 일에서 수거되었다.

[0781] 시노몰구스 원숭이 혈장내 인간 IgG4 항체, CSF, 및 (아래 기재된) 뇌 균질물은 양 항-인간 IgG 원숭이 흡착된 항체 코트를 이용한 ELISA, 그 다음 1:100의 희석액에서 시작하는 혈장 샘플, 1:20의 희석액에서 시작하는 CSF 샘플, 또는 1:10의 희석액에서 시작하는 뇌 균질물 샘플의 첨가로 측정되었고, 검출용으로 흡착된 호스래디쉬 퍼옥시다제 원숭이에 콘주게이트된 염소 항-인간 IgG 항체의 첨가에 의해 마무리되었다. 색상은 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘을 이용하여 발색되었고 1M 인산을 이용하여 중화되었다. 샘플은 450/620nm에서 판독되었다. 검정은 0.156-20 ng/㎖의 표준 곡선 범위 및 혈장에 대하여 0.02 ug/㎖, CSF에 대하여 0.003 ㎍/㎖, 및 뇌 균질물에 대하여 0.002 ㎍/㎖의 검출 한계를 갖는다. 상기 농도 미만의 결과는 보고가능 미만 (LTR)으로서 보고되었다.

[0782] 약력학적 분석의 결과는 도 19a (혈장) 및 19b (CSF)에서, 그리고 표 23 및 24에서 보여진다. 항-치료 항체 양성 (ATA+)인 것으로 의심되었던 동물은 분석에서 제외되었다. 이들 데이터는 hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P의 Fc 영역에서 YTE 돌연변이 도입이 항체의 말초 및 CSF 청소율을 약 2배만큼 둔화시켰다는 것을 보여준다.

표 23

[0783)

단일 IV 볼러스 용량 이후 평균 (± SD) 혈장 청소능 및 C_{max} 추산치		
항체	혈장 청소율 (mL/일/kg)	C_{max} (㎍/㎖)
항-gD hIgG4	1.67 ± 0.415	1950 ± 174
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	2.09 ± 0.229	1970 ± 144
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	1.12 ± 0.233	1850 ± 156

표 24

[0784]

단일 IV 볼러스 용량 이후 평균 (± SD) CSF C_{max} 추산치	
항체	C_{max} (㎍/㎖)
항-gD hIgG4	1.39 ± 0.751
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	0.910 ± 0.552
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	2.51 ± 1.93

[0785] 주사후 2 및 10 일에서 항체의 뇌 농도는 하기와 같이 계측되었다. 뇌 조직은 계량된 다음 cOmplete™, Mini, EDTA가 없는 프로테아제 억제제 칵테일 정제를 함유하는 포스페이트-완충된 염수내 1% NP-40에서 균질화되었다. 균질화된 뇌 샘플은 이후 20분 동안 14000rpm에서 회전시키기 전에 1시간 동안 4℃에서 회전시켰다. 상청액은, 상기에 기재된 바와 같이, ELISA에 의해 뇌 항체 측정을 위하여 단리되었다. 그 실험의 결과는 도 21a-d에서 보여진다. 뇌에서 항체 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE의 농도, 및 항체 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE에 대한 뇌:혈장 농도의 비는 항체 hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P보다 보다 높은 경향이 있었다.

[0786] 혈장내 약력학 반응 또한 계측되었다. K_2EDTA 혈장내 총 타우의 농도는 전기화학발광(ECL) 면역검정 (Roche Professional Diagnostics(RPD), 펜츠베르크, 독일)을 이용하여 계측되었다. Elecsys® 면역검정은 인간 CSF내 총 타우의 정량화로 입증되고, 인간과 시노몰구스 원숭이 타우 사이 유사성 때문에, CSF 및 혈장에서 시노몰구스 원숭이 타우의 측정을 위하여 허용가능하게 고려되었다. 검정은, 인산화 상태와 독립적으로, 모든 공지된 동형체에 존재하는 영역인, 인간 및 시노몰구스 원숭이 타우의 아미노산 159-224를 포획하고 검출한다. 검정의 더 낮은 검출 한계 (LDL)는 1.01 pg/㎖이다. 검정은 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE의 15.0 mg/㎖까지 내성이 있다.

[0787] 약력학 분석의 결과는 도 20에서 보여진다. ATA+인 것이 의심되는 동물, 및 기준선 값이 부족하였던 또 다른 동물의 제외 이후 그룹당 3마리 동물이 있었다. 놀랍게도, 투여 제1 일 이내, 혈장 타우 수준은 비-YTE 변이체에 비해 YTE 변이체로 치료된 동물에서 더 큰 정도로 상승한다. 게다가, PK가 초기 시점에서 변이체 사이 유사함에 따라, 그 결과는 약동학 반응으로부터 예상되지 않는다 (도 20). 더욱 강력한 반응은 샘플링의 전체 지속기간 동안 YTE 변이체로 치료된 동물에서 지속된다.

[0788] **실시예 13: 시노몰구스 원숭이 뇌에서 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE의 약동학 및 약력학**

[0789] 뇌에서 항체 약동학을 평가하기 위해, 그룹당 12마리 의식있는 시노몰구스 원숭이 (*마카카 파스시컬라리스*)는 50 mg/kg의 용량으로 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE의 단일 IV 볼러스 주사 투여되었다. 항-gD hIgG4는 대조군으로서, 또한 50 mg/kg의 용량으로 사용되었다. 투여후 최대 42 일의 다양한 시점에서, 혈장 샘플은 항-타우 항체 농도를 계측하기 위해 수집되었다. 또한, 최대 42 일의 다양한 시점에서, 2마리 원숭이는 희생되었고 항체의 뇌 및 CSF 농도가 계측되었다.

[0790] 항체 농도는 실시예 12에서 기재된 바와 같이 실질적으로 계측되었다.

[0791] 도 22a-b는, 로그 (A) 및 선형 (B) 척도로 도식화된, 투여후 다양한 시점에서 시노몰구스 원숭이 뇌의 항체의 농도를 보여준다. 표 25는 뇌 농도 파라미터를 보여준다.

표 25

[0792]

단일 IV 볼러스 용량 이후 평균 (± SD) 뇌 PK 파라미터 추산치		
그룹	Cmax (㎍/㎖)	AUCall (일*㎍/㎖)
항-gD hIgG4	0.175±0.02	4.26±0.35
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.12. ±0.03	3.88±0.89

[0793] hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 항체는, 항-gD에 비교된, 말단 시점에서 증가된 뇌 농도를 보여주었다.

[0794] 해마, 소뇌, 및 전두부 피질을 포함하는, 뇌의 다양한 영역에서 항체의 농도가 또한 계측되었다. 도 23a-c 및 표 26 내지 28은 그 분석의 결과를 보여준다.

표 26

[0795]

단일 IV 볼러스 용량 이후 평균 해마 PK 파라미터 추산치		
그룹	Cmax (㎍/㎖)	AUCall (일*㎍/㎖)
항-gD hIgG4	0.159	3.95
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.087	2.87

표 27

[0796]

단일 IV 볼러스 용량 이후 평균 소뇌 PK 파라미터 추산치		
그룹	Cmax (㎍/㎖)	AUCall (일*㎍/㎖)
항-gD hIgG4	0.196	4.30
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.139	4.56

표 28

[0797]

단일 IV 볼러스 용량 이후 평균 전두부 피질 PK 파라미터 추산치		
그룹	Cmax (㎍/㎖)	AUCall (일*㎍/㎖)
항-gD hIgG4	0.17	4.65
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.138	4.22

[0798] 상기 실험의 결과는 단일 IV 주사 이후 항체 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE에 뇌의 다양한 영역의 노출을 보여준다. 뇌의 전체 노출은 2개 그룹을 거쳐 비교가능하였지만, 혈장에서 관찰과 유사하였고, 항-gD와 비교된, 항체 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE로 복용된 동물내 말단 시점에 뇌에서 항체 농도의 약 2-배수 증가가 있었다. 도 23 *참고*. 이들 결과는 YTE 항체로 투여 이후 뇌의 더 높은 트러프 (말단) 농도의 유지를 시사한다.

[0799] 경시적으로 CSF 및 혈장내 항체의 농도가 또한 계측되었다. 도 23D (CSF) 및 23E (혈장) 및 표 29 및 30은 그 분석의 결과를 보여준다.

표 29

[0800]

단일 IV 볼러스 용량 이후 평균 CSF PK 파라미터 추산치		
그룹	Cmax (㎍/㎖)	AUCall (일*㎍/㎖)
항-gD hIgG4	1.270	18.400
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	3.980	21.100

표 30

[0801]

단일 IV 볼러스 용량 이후 평균 혈장 PK 파라미터 추산치				
그룹	Cmax (㎍/㎖)	Tmax 시험일	AUCall (일*㎍/㎖)	말단 (제43일) ㎍/㎖
항-gD hIgG4	0.175±0.02	2	4.26±0.35	36.3±14.1
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.12.±0.03	3	3.88±0.89	89.4±42.3

[0802] 재차, 혈장 및 뇌 약동학과 유사하게, 항-gD와 비교된, 항체 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE로 복용된 동물내 말단 시점에 CSF 및 혈장에서 약 2-배수 증가된 항체 농도가 있었다. 도 23 *참고*.

[0803] 시노몰구스 원숭이로부터 수집된 혈장 샘플을 이용하여, 단일 IV 50 mg/kg 용량 이후 항체 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 및 대조군 항체의 혈장 약력학은 평가되었다. 혈장 타우는 실시예 12에서 논의된 Elecsys® 면역검정을 이용하여 정량화되었다.

[0804] 약력학 분석의 결과는 도 24a-b에서 보여진다. 24a는, 기준선으로 정규화된, 평균 총 혈장 타우 농도를 보여준다. 도 24b는, 기준선으로 정규화된, 연구에서 개별 원숭이의 총 혈장 타우 농도를 보여준다. 실시예 12에서 관측된 결과와 유사하게, 항체 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE의 투여는 상당히 증가된 혈장 타우 수준을 유발하였다. 임의의 특정한 이론에 의해 구속되는 의도 없이, 이들 데이터는 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE가 뇌에서 타우에 결합하고, 결과적으로 타우가 뇌로부터 주변부로 청소되는 것을 시사한다. 이들 결과는 hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE에 의해 뇌에서의 표적 계합과 일관된다.

[0805] **실시예 14: 항원으로서 전장 타우 단백질을 함유하는 리포좀성 백신에 의한 마우스의 백신 접종**

[0806] 항원으로서 전장 인간 타우-441 (fl타우, SignalChem, Canada)을 갖는 리포좀성 백신이, 항체 생성을 위해 사용되었다. 간략히, DMPC, DMPG 지질 (모두 Lipoid AG 사, Switzerland), 콜레스테롤 및 단일포스포릴 지질 A (모두 Avanti Polar Lipids 사, USA)가 몰비 9:1:7:0.05로 각각 60℃에서 30분 동안 에탄올 중에 용해되었다. 부스팅 백신 접종을 위한 어주번트가 없는 것을 제외하고는 동일한 배치를 추가로 제조하였다. 다층 리포좀 (EmulsiFlex-C5, Avestin, Germany)은 0.08 μm의 기공 크기를 갖는 폴리카보네이트 와트만 필터를 통해 압출되었다. 항원으로 사용된 fl타우는 실온에서 100:1의 TCEP/단백질 몰비로 TCEP (Sigma-Aldrich, Switzerland)에 의해 30분 동안 환원되었다. fl타우는 추가로 주위 온도에서 30:1의 지질/단백질 몰비로 DSPE-PEG(2000)말레이미드 지질 (Avanti Polar Lipids)에 4시간 동안 커플링되었다. 상기 커플링된 산물은 37℃에서 사전 형성된 리포좀과 함께 15시간 동안 배양되었다. 리포좀은 추가로 pH 7.4의 PBS 중에서 한외 여과 및 정용 여과를 실시

하고, 0.2㎛ 폴리에테르설폰(PES) 멤브레인 주사기 필터를 통과함으로서 멸균 여과하고, 투여시까지 5℃에서 보관하였다.

[0807] 백신 접종을 위해, 암컷 C57BL/6JOlaHsd (C57BL/6) 야생형 마우스 (Harlan, USA)를 채혈하여 헤파린 처리된 혈장을 준비한 후, 10주령부토 시작하여 상기 기재된 리포좀성 백신으로 백신 접종하였다. 백신 접종은 0, 5, 8, 21, 및 35일차에 피하 주사(s.c.)로 실시하고, 추가로 14, 28, 및 35일차에 추가로 채혈하였다. 융합 전에, 마우스를 55, 56, 및 57일차에 백신의 무-어주번트 제형으로 3회 부스팅하였다. 마우스를 희생시키고, 58일차에 골수종 세포와 융합하였다. 4마리 마우스로부터의 비장 세포를 융합하고, 총 3개의 개별적인 융합을 위해 두 마리의 마우스로부터의 세포는 개별적으로 사용하고, 두 마리로부터의 세포는 모았다. 융합 산물을 스크리닝하기 위하여, Luminex 비드-기반 다중 기술 (Luminex, The Netherlands)을 사용하여 1:8 상청액 희석을 실시하여, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG2c 및 IgG3 하위 유형에 대해 특이적인 항-마우스 IgG-Fc 항체 (Jackson ImmunoResearch, USA)에 의해 IgG를 포획하였다. f1타우, 및 선택적으로 타우 단편들: 타우50-391, 타우99-441, 타우151-421, 타우151-441, 또는 타우231-441 (모두 SignalChem 사) 중 하나에 콘주게이트된 비드에 대한 결합은 183개의 힛트(hit)를 식별하였다. 서브클로닝은 f1타우 및 선택적으로 상기 타우 단편들 중 하나에 대해 가장 잘 결합하는 것들을 찾기 위한, 스크리닝의 초기 라운드로부터 선택된 50개의 하이브리도마에 대한 한계 희석에 의해 수행되었다. 한계 희석 이후, 최종 하이브리도마는 그 후 무-혈청 배지에 적응하고, 안정된 콜로니로부터의 배지를 스크리닝 및 선별을 위해 수집하였다. 항체 211G6-B6, 231G3F10, 및 307H3E8가 이 스크리닝으로부터 식별되었다.

[0808] 도 2E는 모노머성 및 올리고머성 타우에 대한 항체 231G3F10의 결합을 나타낸다.

[0809] 에피토프 맵핑은 실질적으로 실시예 2에 기재된 바와 같이 수행되었다. 표 31은 211G6-B6, 231G3F10, 및 307H3E8 항체를 위한 에피토프를 나열하였다. 표 5는 항체 211G6-B6, 231G3F10, 및 307H3E8에 대한 K_D 값을 나타낸다.

표 31

[0810]

리포좀성 백신에 의해 생성된 항체의 에피토프 맵핑	
항체	에피토프
211G6-B6	91-105 (엑손 3)
231G3F10	37-44
307H3E8	421-429, 422-429

[0811] 비록 전술한 발명이 이해의 명확함을 위해 설명 및 실시예로서 일부 상세히 기재되었지만, 설명 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에서 인용된 모든 특허 및 과학적 문헌의 개시내용은 명확히 그 전체가 참고로 편입된다.

[0812] **서열 표**

서열번호	기재사항	서열
2	인간 타우 에피토프 (2-24)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK
4	시노몰구스 원숭이 타우 에피토프 (2-24)	AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK
10	37D3-H9 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
11	37D3-H9 경쇄 가변 영역 (VL)	DDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
12	37D3-H9 HVR-H1	SYGMS
13	37D3-H9 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
14	37D3-H9 HVR-H3	SYSGAMDY
15	37D3-H9 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
16	37D3-H9 HVR-L2	KVSNRFS
17	37D3-H9 HVR-L3	FQGSLVPWT
20	37D3-H9b 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
21	37D3-H9b 경쇄 가변 영역 (VL)	EDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
22	37D3-H9b HVR-H1	SYGMS
23	37D3-H9b HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
24	37D3-H9b HVR-H3	SYSGAMDY
25	37D3-H9b HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
26	37D3-H9b HVR-L2	KVSNRFS
27	37D3-H9b HVR-L3	FQGSLVPWT
30	11E10-B8 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISGGGSYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCAVSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
31	11E10-B8 경쇄 가변 영역 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGL YYCFQGSHVP WTFGGGTKLE IK
32	11E10-B8 HVR-H1	SYGMS
33	11E10-B8 HVR-H2	TISGGGSYTYYPDSVKG
34	11E10-B8 HVR-H3	SYDGAMDY
35	11E10-B8 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
36	11E10-B8 HVR-L2	KVSNRFS
37	11E10-B8 HVR-L3	FQGSHVPWT
40	54C1-H11 및 61E7-C4 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKV SCVASGFTFR SYGMSWVRQT PDKRLDWVAT ISSGGNYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCASSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
41	54C1-H11 및 61E7-C4	DTVMTQSPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK

[0813]

	경쇄 가변 영역 (VL)	LLIYTVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSHVP WTFGGGTKLE IK
42	54C1-H11 및 61E7-C4 HVR-H1	SYGMS
43	54C1-H11 및 61E7-C4 HVR-H2	TISSGGNYTYYPDSVKG
44	54C1-H11 및 61E7-C4 HVR-H3	SYSGAMDY
45	54C1-H11 및 61E7-C4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
46	54C1-H11 및 61E7-C4 HVR-L2	TVSNRFS
47	54C1-H11 및 61E7-C4 HVR-L3	FQGSHVPWT
50	3A4-H4 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYFCATSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
51	3A4-H4 경쇄 가변 영역 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGTLVP WTFGGGTKLE IK
52	3A4-H4 HVR-H1	SYGMS
53	3A4-H4 HVR-H2	TISSGGTYTYYPDSVKG
54	3A4-H4 HVR-H3	SYDGAMDY
55	3A4-H4 HVR-L1	RSSQNIVHSNGNTYLE
56	3A4-H4 HVR-L2	KVSNRFS
57	3A4-H4 HVR-L3	FQGTLVPWT
60	19H6-F7 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCAPSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
61	19H6-F7 경쇄 가변 영역 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
62	19H6-F7 HVR-H1	SYGMS
63	19H6-F7 HVR-H2	TISSGGTYTYYPDSVKG
64	19H6-F7 HVR-H3	SYDGAMDY
65	19H6-F7 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
66	19H6-F7 HVR-L2	KVSNRFS
67	19H6-F7 HVR-L3	FQGSLVPWT
70	94B2-C1 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASMKI SCKASGYSLT GYTMNWVKQS HGKNLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGKATL TVDKSSNTAY MELLSLTFED SAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSA
71	94B2-C1 경쇄 가변 영역 (VL)	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
72	94B2-C1 HVR-H1	GYTMN
73	94B2-C1 HVR-H2	LISPYNGVTSYNQKFKG
74	94B2-C1 HVR-H3	QGAY
75	94B2-C1 HVR-L1	KSSQSLLDSDGKTYLN

[0814]

76	94B2-C1 HVR-L2	LVSKLDS
77	94B2-C1 HVR-L3	WQGTHFPWT
80	125B11-H3 중쇄 가변 영역 (VH)	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASRFIFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKSS VYLQMNNLRA EDTGIYYCTG GTTYWGQGTT LTVSS
81	125B11-H3 경쇄 가변 영역 (VL)	DIVMTQSQKF LSTSVGDRVN ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GQSPGLLIYS ASIRYTGVPD RFTGNGSGTD FTLTISDMQS EDLADYFCQQ FRTYPYTFGG GTKLEIK
82	125B11-H3 HVR-H1	NYWMN
83	125B11-H3 HVR-H2	QIRLKSDNYA THYAESVKG
84	125B11-H3 HVR-H3	GTTY
85	125B11-H3 HVR-L1	KASQNVGTAVA
86	125B11-H3 HVR-L2	SASIRYT
87	125B11-H3 HVR-L3	QQFRTYPYT
90	113F5-F7 중쇄 가변 영역 (VH)	EVKLEESGGG LVQPGGSMRL SCVASEFTFS NYWMNWIRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDASNFS VYLQMNNLRA EDTGIYYCTG GTSYWGQGTT LTVSS
91	113F5-F7 경쇄 가변 영역 (VL)	DIVMTQSQKI MSTSVGDRVS ITCKASQNVG TAVAWYQQRP GHSPKLLIYS ASRRFSGVPD RFTGSGSGTD FTLTIINVQS EDLADYFCQQ FSTYPYTFGV GTKLEIK
92	113F5-F7 HVR-H1	NYWMN
93	113F5-F7 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
94	113F5-F7 HVR-H3	GTSY
95	113F5-F7 HVR-L1	KASQNVGTAVA
96	113F5-F7 HVR-L2	SASRRFS
97	113F5-F7 HVR-L3	QQFSTYPYT
100	26C1-B11 중쇄 가변 영역 (VH)	EVHLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYMYWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY FPKFQGKATM TADTSSKTAY LQLSSLTSED TAVYYCNAWR ARATNSALDY WGQGTSVTVS S
101	26C1-B11 경쇄 가변 영역 (VL)	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLRRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
102	26C1-B11 HVR-H1	DYYMY
103	26C1-B11 HVR-H2	WIDPENGDTE YFPKFQG
104	26C1-B11 HVR-H3	WRARATNSAL DY
105	26C1-B11 HVR-L1	KSSQSLLDSD GKTYLN
106	26C1-B11 HVR-L2	LVSKLDS

[0815]

[0816]

107	26C1-B11 HVR-L3	WQGTHFPWT
110	26C1-C8 중쇄 가변 영역 (VH)	EVHLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYMYWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY FPKFQGKATM TADTSSKTAY LQLSSLTSED TAVYYCNAWR ARATNSALDY WGQGTSVTVS S
111	26C1-C8 경쇄 가변 영역 (VL)	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLRRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
112	26C1-C8 HVR-H1	DYYMY
113	26C1-C8 HVR-H2	WIDPENGDTE YFPKFQG
114	26C1-C8 HVR-H3	WRARATNSAL DY
115	26C1-C8 HVR-L1	KSSQSLLDSD GKTYLN
116	26C1-C8 HVR-L2	LVSKLDS
117	26C1-C8 HVR-L3	WQGTHFPWT
120	30G1-B2 중쇄 가변 영역 (VH)	QVQLQQSGAE LVRPGASVTL SCKASGYTFT DYEMYWVKQT PVHGLEWIGA IDPETGDTAY NQKFKGKATL TADKSSNTAY MELRSLTSED SAVYYCIRQY GNWFPYWGQG TLVTVSA
121	30G1-B2 경쇄 가변 영역 (VL)	DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HANGNTYLHW FLQKPGLSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGG GSGTDFTLKI TRLEAEDLGV YFCSQSTHVP FTFGSGTKLE IK
122	30G1-B2 HVR-H1	DYEMY
123	30G1-B2 HVR-H2	AIDPETGDTAYNQKFKG
124	30G1-B2 HVR-H3	QYGNWFPY
125	30G1-B2 HVR-L1	RSSQSLVHANGNTYLH
126	30G1-B2 HVR-L2	KVSNRFS
127	30G1-B2 HVR-L3	SQSTHVPFT
130	66F5-A1 중쇄 가변 영역 (VH)	QVQLQQSGAE LVRPGASVTL SCKASGYTFI DYEMNWVKQT PVHGLEWIGA IDPENGGTAY NQKFKGKAIV TADKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCSGPH FDYWGQGTTL TVSS
131	66F5-A1 경쇄 가변 영역 (VL)	DIVMTQSPSS LAMSVGQKVT MSCKSSQSLL NSSTQKNYLA WYQQKPGQSP KLLVYFASTR ESGVPDRFIG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA DYFCQQHYST PYTFGGGTKL EIK
132	66F5-A1 HVR-H1	DYEMN
133	66F5-A1 HVR-H2	AIDPENGGTA YNQKFKG
134	66F5-A1 HVR-H3	PHFDY

135	66F5-A1 HVR-L1	KSSQSLLNSS TQKNYLA
136	66F5-A1 HVR-L2	FASTRES
137	66F5-A1 HVR-L3	QQHYSTPYT
140	123E9-A1 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD IDPNNGGTSY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARSA GFGDSFSFWG LGTLVTVSA
141	123E9-A1 경쇄 가변 영역 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGF YYCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
142	123E9-A1 HVR-H1	DYYMK
143	123E9-A1 HVR-H2	DIDPNNGGTSYNQKFKG
144	123E9-A1 HVR-H3	SAGFGDSFSF
145	123E9-A1 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
146	123E9-A1 HVR-L2	KVSNRFS
147	123E9-A1 HVR-L3	FQGSHVPPT
150	15C6-A7 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVMM TCKASGYTFT DYYMKWVKQS NGKSLEWIGD LDPYTGGANY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MHLNSLTSED SAVYYCARSR GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
151	15C6-A7 경쇄 가변 영역 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDKFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
152	15C6-A7 HVR-H1	DYYMK
153	15C6-A7 HVR-H2	DLDPYTGGAN YNQKFKG
154	15C6-A7 HVR-H3	SRGYGDSFAY
155	15C6-A7 HVR-L1	RSSQNIVHSN GNTYLE
156	15C6-A7 HVR-L2	KVSNRFS
157	15C6-A7 HVR-L3	FQGSHVPPT
160	19F8-B1 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD LNPNNGGTLY NQKFKGQATL TVDKSSSTAY MQFNSLTSED SAVYYCARSA GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
161	19F8-B1 경쇄 가변 영역 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHVP

[0817]

		PTFGGGTKLE IK
162	19F8-B1 HVR-H1	DYYMK
163	19F8-B1 HVR-H2	DLNPNNGGTL YNQKFKG
164	19F8-B1 HVR-H3	SAGYGDSFAY
165	19F8-B1 HVR-L1	RSSQNIVHSN GNTYLE
166	19F8-B1 HVR-L2	KVSNRFS
167	19F8-B1 HVR-L3	FQGSHVPPT
170	24A11-D5 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD LNPKNGGIIY NQKFKGQATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSED SAVFYCARSG GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
171	24A11-D5 경쇄 가변 영역 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
172	24A11-D5 HVR-H1	DYYMK
173	24A11-D5 HVR-H2	DLNPKNGGII YNQKFKG
174	24A11-D5 HVR-H3	SGGYGDSFAY
175	24A11-D5 HVR-L1	RSSQNIVHSN GNTYLE
176	24A11-D5 HVR-L2	KVSNRFS
177	24A11-D5 HVR-L3	FQGSHVPPT
180	126F11-G11 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLQQSGAE LVRPGASVKL SCTASGFNIK DDYMHWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY ASKFQGKATI TTDTSSNTAY LQLSSLTSED TAVYYCLDFA YGYWGQGTTL TVSS
181	126F11-G11 경쇄 가변 영역 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSHVP PAFGGGTKLE IK
182	126F11-G11 HVR-H1	DDYMH
183	126F11-G11 HVR-H2	WIDPENGDTE YASKFQG
184	126F11-G11 HVR-H3	FAYGY
185	126F11-G11 HVR-L1	RSSQSIVHSN GNTYLE
186	126F11-G11 HVR-L2	KVSNRFS
187	126F11-G11 HVR-L3	FQGSHVPPA
190	89F4-A1 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPKGSLKL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR IRSKSNNYAA YFADSVKDRF TISRDDSQTM LYLQMNNLKS EDTAMYYCVS GGNYVPFAYW GQGTLVTVSA
191	89F4-A1 경쇄 가변 영역 (VL)	NIMMTQSPSS LAVSAGEKVT MSCKSSQSVF YSSEQRNYLA WYQQKPGQSP KLLISWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQGEDLA VYYCHQYLSS

[0818]

		FTFGSGTKLE IK
192	89F4-A1 HVR-H1	TYAMN
193	89F4-A1 HVR-H2	RIRSKSNNYA AYFADSVKD
194	89F4-A1 HVR-H3	GGNYVPFAY
195	89F4-A1 HVR-L1	KSSQSVFYSS EQRNYLA
196	89F4-A1 HVR-L2	WASTRES
197	89F4-A1 HVR-L3	HQYLSSFT
200	93A8-D2 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLQQSGPV LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYVNWVKQS HGKGLEWIGL INPNNGRTSY NQNFNDKATL TVDKSSSTAF MDLNSLTSED SAVYYCTREG GTGYWGQGTT LSVSS
201	93A8-D2 경쇄 가변 영역 (VL)	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQRPGQSPR RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVAAEDLGV YYCWQGTHFP RTFGGGTKLE IK
202	93A8-D2 HVR-H1	DYYVN
203	93A8-D2 HVR-H2	LINPNNGRTSYNQNFND
204	93A8-D2 HVR-H3	EGGTGY
205	93A8-D2 HVR-L1	KSSQSLLDSDGKTYLN
206	93A8-D2 HVR-L2	LVSKLDS
207	93A8-D2 HVR-L3	WQGTHFPRT
210	14F5-D9 중쇄 가변 영역 (VH)	EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCATSGFTFS DFYMEWVRQS PGKRLEWIAA SKNKANDYTT EYNASVKDRF FVSRDTSQSI LYLQMNALRA EDTAIYYCAR DALGTVFAYW GQGTLVTVSA
211	14F5-D9 경쇄 가변 영역 (VL)	DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HSNGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVFNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTLVP LTFGAGTKLE LK
212	14F5-D9 HVR-H1	DFYME
213	14F5-D9 HVR-H2	ASKNKANDYT TEYNASVKD
214	14F5-D9 HVR-H3	DALGTVFAY
215	14F5-D9 HVR-L1	RSSQSLVHSN GNTYLH
216	14F5-D9 HVR-L2	KVFNRFS
217	14F5-D9 HVR-L3	SQSTLVPLT
220	73H6-B8 중쇄 가변 영역 (VH)	QVQLKESGPG LVAPSQSLSI TCTISGFSLT SYGVHWVRQP PGKGLEWLVV IWSDGSTTYN SALKSRLSIS KDNSKSQVFL KMNSLQTDDT AMYYCARQGG FITTAYYAMD YWGQGTSVTV SS
221	73H6-B8 경쇄 가변 영역 (VL)	DIVMSQSPSS LAVSAGEKVT MSCKSSQSLL NSRTRKNYLA WYQQKPGQSP KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCKQSYNL YTFGGGTKLE IK
222	73H6-B8 HVR-H1	SYGVH
223	73H6-B8 HVR-H2	VIWSDGSTTY NSALKS
224	73H6-B8 HVR-H3	QGGFITTAYY AMDY
225	73H6-B8 HVR-L1	KSSQSLLNSR TRKNYLA
226	73H6-B8 HVR-L2	WASTRES
227	73H6-B8 HVR-L3	KQSYNLYT
230	22G7-C9 중쇄 가변 영역 (VH)	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT DCSIHWVKQA PGEGLKWMGW INTETGEPSY ADDFKGRFAF SLETSASTAF LQINNLKSED TASYFCGTAY YRYDGALDYW GQGTSVTVSS
231	22G7-C9 경쇄 가변 영역 (VL)	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASQSVS TSSYSYMHWF QQKPGQPPKL LIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDTATY YCQHSWELPW

[0819]

		TFGGGTKLEI K
232	22G7-C9 HVR-H1	DCSIH
233	22G7-C9 HVR-H2	WINTETGEPS YADDFKG
234	22G7-C9 HVR-H3	AYYRYDGALD Y
235	22G7-C9 HVR-L1	RASQSVSTSS YSYMH
236	22G7-C9 HVR-L2	YASNLES
237	22G7-C9 HVR-L3	QHSWELPWT
240	7A11-C12 중쇄 가변 영역 (VH)	QIQLVQSGPD LKKPGETVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INTNTGEPTY AEEFKGRFAF SLETSASTAY LQIDNLKNED TATYFCARGT VSFPYWGQGT LVTVSA
241	7A11-C12 경쇄 가변 영역 (VL)	DVVMSQTPLS LPVSLGDHAS ISCRSSQNLV HSDGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVI FTFGSGTKLE IK
242	7A11-C12 HVR-H1	NYGMN
243	7A11-C12 HVR-H2	WINTNTGEPT YAEEFKG
244	7A11-C12 HVR-H3	GTVSFPY
245	7A11-C12 HVR-L1	RSSQNLVHSD GNTYLH
246	7A11-C12 HVR-L2	KVSNRFS
247	7A11-C12 HVR-L3	SQSTHVIFT
250	12A10-E8 중쇄 가변 영역 (VH)	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INMYTGEPTY GDDFKGRFVF SLETSVSTVY LQINNLKKED TATFFCARGG RPDYWGQGTS VTVSS
251	12A10-E8 경쇄 가변 영역 (VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVFNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI NRVEAEDLGV YYCLQGSHVP YTFGGGTKLE IK
252	12A10-E8 HVR-H1	NYGMN
253	12A10-E8 HVR-H2	WINMYTGEPT YGDDFKG
254	12A10-E8 HVR-H3	GGRPDY
255	12A10-E8 HVR-L1	RSSQSIVHSN GNTYLE
256	1 2A10-E8 HVR-L2	KVFNRFS
257	12A10-E8 HVR-L3	LQGSHVPYT
260	55E7-F11 중쇄 가변 영역 (VH)	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFTFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKSS VYLQMNNLRA EDTGIYYCAG YFYGGYFDVW GTGTTVTVSS
261	55E7-F11 경쇄 가변 영역 (VL)	ELVLTQSPTT MAASPGKKIT ITCSASSSIS SNYLHWYQQK PGFSPKLLIY RTSNLASGVP ARFSGSGSGT SYSLTIGTME AEDVATYYCQ QGSSLPFTFG SGTKLEIK
262	55E7-F11 HVR-H1	NYWMN
263	55E7-F11 HVR-H2	QIRLKSDNYA THYAESVKG
264	55E7-F11 HVR-H3	YFYGGYFDV
265	55E7-F11 HVR-L1	SASSSISSNY LH
266	55E7-F11 HVR-L2	RTSNLAS
267	55E7-F11 HVR-L3	QQGSSLPFT
270	52F6-F11 중쇄 가변 영역 (VH)	QVQLQQSGTE LAKPGASVKL SCKASGYTFT HYWMHWIKQR PGQGLEWIGY IYPTNDYTKY NQNFRDKATL TADESSNSAY MQLNSLTYED SAVYYCARAG NRVFDFWGQG TTLTVSS
271	52F6-F11 경쇄 가변 영역 (VL)	QAVVTQESAL TTSPGETVTL TCRSSTGAVT TSNFANWVQE KPDHLFTGLI GGTNNRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QTEDEAIYFC ALWYSNLWVF

[0820]

		GGGTKLTVL
272	52F6-F11 HVR-H1	HYWMH
273	52F6-F11 HVR-H2	YIYPTNDYTK YNQNFRD
274	52F6-F11 HVR-H3	AGNRVFDF
275	52F6-F11 HVR-L1	RSSTGAVTTS NFAN
276	52F6-F11 HVR-L2	GTNNRAP
277	52F6-F11 HVR-L3	ALWYSNLWV
280	Hu37D3-H9.v1 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
281	Hu37D3-H9.v1 경쇄 가변 영역 (VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
282	Hu37D3-H9.v1 HVR-H1	SYGMS
283	Hu37D3-H9.v1 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
284	Hu37D3-H9.v1 HVR-H3	SYSGAMDY
285	Hu37D3-H9.v1 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
286	Hu37D3-H9.v1 HVR-L2	KVSNRFS
287	Hu37D3-H9.v1 HVR-L3	FQGSLVPWT
288	Hu37D3-H9.v1 IgG1 중쇄	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
289	Hu37D3-H9.v1 IgG1 경쇄	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
290	Hu37D3-H9.v5 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
291	Hu37D3-H9.v5 경쇄 가변 영역 (VL)	EDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
292	Hu37D3-H9.v5 HVR-H1	SYGMS
293	Hu37D3-H9.v5 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
294	Hu37D3-H9.v5 HVR-H3	SYSGAMDY
295	Hu37D3-H9.v5 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
296	Hu37D3-H9.v5 HVR-L2	KVSNRFS
297	Hu37D3-H9.v5 HVR-L3	FQGSLVPWT
300	Hu94B2.v105 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS

[0821]

301	Hu94B2.v105 경쇄 가변 영역 (VL)	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
302	Hu94B2.v105 HVR-H1	GYTMN
303	Hu94B2.v105 HVR-H2	LISPYNGVTSYNQKFKG
304	Hu94B2.v105 HVR-H3	QGAY
305	Hu94B2.v105 HVR-L1	KSSQSLLDSDGKTYLN
306	Hu94B2.v105 HVR-L2	LVSKLDS
307	Hu94B2.v105 HVR-L3	WQGTHFPWT
310	hu125B11.v17 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
311	hu125B11.v17 경쇄 가변 영역 (VL)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
312	hu125B11.v17 HVR-H1	NYWMN
313	hu125B11.v17 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
314	hu125B11.v17 HVR-H3	GTTY
315	hu125B11.v17 HVR-L1	KASQNVGTAVA
316	hu125B11.v17 HVR-L2	SASIRYT
317	hu125B11.v17 HVR-L3	QQFRTYPYT
320	hu125B11.v26 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
321	hu125B11.v26 경쇄 가변 영역 (VL)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
322	hu125B11.v26 HVR-H1	NYWMN
323	hu125B11.v26 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
324	hu125B11.v26 HVR-H3	GTTY
325	hu125B11.v26 HVR-L1	KASQNVGTAVA
326	hu125B11.v26 HVR-L2	SASIRYT
327	hu125B11.v26 HVR-L3	QQFRTYPYT
330	hu125B11.v28 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
331	hu125B11.v28 경쇄 가변 영역 (VL)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
332	hu125B11.v28 HVR-H1	NYWMN
333	hu125B11.v28 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
334	hu125B11.v28 HVR-H3	GTTY
335	hu125B11.v28 HVR-L1	KASQNVGTAVA
336	hu125B11.v28 HVR-L2	SASIRYT
337	hu125B11.v28 HVR-L3	QQFRTYPYT
340	Hu37D3-H9.v28.A4 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS

[0822]

341	Hu37D3-H9.v28.A4 경쇄 가변 영역 (VL)	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
342	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H1	SYGMS
343	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
344	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H3	SYSGAMDY
345	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
346	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L2	KVSNRFS
347	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L3	FQGSLVPWT
348	Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE 중쇄	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
602	Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE des-K 중쇄	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLG
349	Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE 경쇄	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
442	hu125B11-H3.LC1	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
443	hu125B11-H3.LC2	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
444	hu125B11-H3.LC3	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
445	hu125B11-H3.LC4	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
446	hu125B11-H3.HC1	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
447	hu125B11-H3.HC2	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG

[0823]

		GTTYWGQGTL VTVSS
448	hu125B11-H3.HC3	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
449	hu125B11-H3.HC4	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
450	hu125B11-H3.HC5	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYYMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
451	hu125B11-H3.HC6	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYFMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
452	Hu94B2.HC1	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
453	Hu94B2.HC2	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
454	Hu94B2.HC3	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATI TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
455	Hu94B2.HC4	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TRDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
456	Hu94B2.HC5	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
457	Hu94B2.HC6	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
458	Hu94B2.HC7	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TRDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
459	Hu94B2.HC8	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TVDTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
460	Hu94B2.LC9	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
461	Hu94B2.LC10	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
462	Hu94B2.LC11	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
463	Hu94B2.LC12	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK

[0824]

464	Hu94B2.LC13	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
465	Hu94B2.LC14	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
466	Hu94B2.LC15	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
467	Hu94B2.LC16	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
468	Hu37D3-H9.v5.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNANTYFE
469	Hu37D3-H9.v5.2 HVR-L1	RSSQSIVHSSGNTYFE
470	Hu37D3-H9.v5.3 HVR-L1	RSSQSIVHSDGNTYFE
471	Hu37D3-H9.v5.4 HVR-L1	RSSQSIVHSQGNTYFE
472	Hu37D3-H9.v5.5 HVR-L1	RSSQSIVHSEGNTYFE
473	Hu37D3-H9.v5.6 HVR-L1	RSSQSIVHSAGNTYFE
474	Hu37D3-H9.v5.7 HVR-L1	RSSQSIVHSNGDTYFE
475	Hu37D3-H9.v5.8 HVR-L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
476	Hu37D3-H9.v5.9 HVR-L1	RSSQSIVHSNGETYFE
477	Hu37D3-H9.v5.10 HVR-L1	RSSQSIVHSNGATYFE
478	Hu37D3-H9.v5.11 HVR-L1	RSSQSIVHSNGSTYFE
479	Hu37D3.v28 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
480	Hu37D3.v28.A2 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
481	Hu37D3.v28.A4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
482	Hu37D3.v28.A6 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
483	Hu37D3.v28.A8 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
484	Hu37D3.v28.A10 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
485	Hu37D3.v28.A12 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
486	Hu37D3.v28.A14 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
487	Hu37D3.v28.A16 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
488	Hu37D3.v28.A18 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
489	Hu37D3.v28.A20 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
490	Hu37D3.v28.A22 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
491	Hu37D3.v28.A24 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
492	Hu37D3.v28.A26 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
493	Hu37D3.v28.A28 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
494	Hu37D3.v28.A30 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
495	Hu37D3.v28.B1 HVR-L1	RSSQSIVHSIGNTFFE
496	Hu37D3.v28.B2 HVR-L1	RSSQSIVHSMGNTFFE
497	Hu37D3.v28.B3 HVR-L1	RSSQSIVHSQGNTWFE
498	Hu37D3.v28.B4 HVR-L1	RSSQSIVHSQGNTHFE
499	Hu37D3.v28.B6 HVR-L1	RSSQSIVHSDGNTRFE
500	Hu37D3.v28.B7 HVR-L1	RSSQSIVHSDGNTKFE
501	Hu37D3.v28.B8 HVR-L1	RSSQSIVHSEGNTRFE
502	Hu37D3.v28.C1 HVR-L1	RSSQSIVHSNNNTYFE
503	Hu37D3.v28.C2 HVR-L1	RSSQSIVHSNDNTYFE

[0825]

504	Hu37D3.v28.D1 HVR-L1	RSSQSIVHANGNTYFE
505	Hu37D3.v28.E1 HVR-L1	RSSQSIVNSNGNTYFE
506	Hu37D3.v28.E2 HVR-L1	RSSQSIVQSNGNTYFE
507	Hu37D3.v28.E3 HVR-L1	RSSQSIVDSDGNTYFE
508	Hu37D3.v28.F1 HVR-L1	RSSQSIVHSNTNTYFE
509	Hu37D3.v28.F2 HVR-L1	RSSQSIVHTNGNTYFE
510	Hu37D3.v28.F3 HVR-L1	RSSQSIVHTNANTYFE
511	Hu37D3.v28.51 HVR-L1	RSSQSIVHSHGNTYFE
512	Hu37D3.v28.52 HVR-L1	RSSQSIVHSKGNTYFE
513	Hu37D3.v28.53 HVR-L1	RSSQSIVHSRGNTYFE
514	Hu37D3.v28.54 HVR-L1	RSSQSIVHSLGNTYFE
515	Hu37D3.v28.55 HVR-L1	RSSQSIVHSNQNTYFE
516	Hu37D3.v28.56 HVR-L1	RSSQSIVHSNYNTYFE
517	Hu37D3.v28.57 HVR-L1	RSSQSIVHSNFNTYFE
518	Hu37D3.v29.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNGDTYFE
519	Hu37D3.v29.2 HVR-L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
520	Hu37D3.v29.3 HVR-L1	RSSQSIVHSNGETYFE
521	Hu37D3.v29.4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGATYFE
522	Hu37D3.v29.5 HVR-L1	RSSQSIVHSNGHTYFE
523	Hu37D3.v29.6 HVR-L1	RSSQSIVHSNGKTYFE
524	Hu37D3.v29.7 HVR-L1	RSSQSIVHSNGLTYFE
525	Hu37D3.v29.8 HVR-L1	RSSQSIVHSNADTYFE
526	Hu37D3.v29.9 HVR-L1	RSSQSIVHSNAQTYFE
527	Hu37D3.v29.10 HVR-L1	RSSQSIVHSNAETYFE
528	Hu37D3.v29.11 HVR-L1	RSSQSIVHSNAATYFE
529	Hu37D3.v29.12 HVR-L1	RSSQSIVHSNAHTYFE
530	Hu37D3.v29.13 HVR-L1	RSSQSIVHSNAKTYFE
531	Hu37D3.v29.14 HVR-L1	RSSQSIVHSNALTYFE
532	Hu37D3-H9.v30.1 HVR-L1	RSSQSIVHSGGNTYFE
533	Hu37D3-H9.v30.2 HVR-L1	RSSQSIVHSTGNTYFE
534	Hu37D3-H9.v30.3 HVR-L1	RSSQSIVHSVGNTYFE
535	Hu37D3-H9.v30.4 HVR-L1	RSSQSIVHSLGNTYFE
536	Hu37D3-H9.v30.5 HVR-L1	RSSQSIVHSIGNTYFE
537	Hu37D3-H9.v30.6 HVR-L1	RSSQSIVHSPGNTYFE
538	Hu37D3-H9.v30.7 HVR-L1	RSSQSIVHSFGNTYFE
539	Hu37D3-H9.v30.8 HVR-L1	RSSQSIVHSYGNTYFE
540	Hu37D3-H9.v30.9 HVR-L1	RSSQSIVHSHGNTYFE
541	Hu37D3-H9.v30.10 HVR-L1	RSSQSIVHSKGNTYFE
542	Hu37D3-H9.v30.11 HVR-L1	RSSQSIVHSRGNTYFE
543	Hu37D3-H9.v31.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNAGTYFE
544	Hu37D3-H9.v31.2 HVR-L1	RSSQSIVHSNAVTYFE
545	Hu37D3-H9.v31.3 HVR-L1	RSSQSIVHSNAITYFE
546	Hu37D3-H9.v31.4 HVR-L1	RSSQSIVHSNAPTYFE
547	Hu37D3-H9.v31.5 HVR-L1	RSSQSIVHSNAFTYFE
548	Hu37D3-H9.v31.6 HVR-L1	RSSQSIVHSNAYTYFE
549	Hu37D3-H9.v31.7 HVR-L1	RSSQSIVHSNARTYFE
550	Hu37D3-H9.v31.8 HVR-L1	RSSQSIVHSNANVYFE
551	Hu37D3-H9.v31.9 HVR-L1	RSSQSIVHSNANIYFE

[0826]

552	Hu37D3-H9.v31.10 HVR-L1	RSSQSIVHSNANPYFE
553	Hu37D3-H9.v31.11 HVR-L1	RSSQSIVHSNANFYFE
554	Hu37D3-H9.v31.12 HVR-L1	RSSQSIVHSNANYYFE
555	Hu37D3-H9.v31.13 HVR-L1	RSSQSIVHSNANNYFE
556	Hu37D3-H9.v31.14 HVR-L1	RSSQSIVHSNANRYFE
557	인간 타우 7-24 펩티드	EFEVMEDHAGTYGLGDRK
558	인간 타우 7-20 펩티드	EFEVMEDHAGTYGL
560	Hu37D3.v39 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
561	Hu37D3.v39 경쇄 가변 영역 (VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYLEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
562	Hu37D3.v39 HVR-H1	SYGMS
563	Hu37D3.v39 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
564	Hu37D3.v39 HVR-H3	SYSGAMDY
565	Hu37D3.v39 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
566	Hu37D3.v39 HVR-L2	KVSNRFS
567	Hu37D3.v39 HVR-L3	FQGSLVPWT
568	Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE 중쇄	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
569	Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE 경쇄	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYLEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
570	Hu37D3.v40 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
571	Hu37D3.v40 경쇄 가변 영역 (VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNTNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
572	Hu37D3.v40 HVR-H1	SYGMS
573	Hu37D3.v40 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
574	Hu37D3.v40 HVR-H3	SYSGAMDY
575	Hu37D3.v40 HVR-L1	RSSQSIVHSNTNTYFE
576	Hu37D3.v40 HVR-L2	KVSNRFS
577	Hu37D3.v40 HVR-L3	FQGSLVPWT
578	Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE 중쇄	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF

[0827]

		PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
579	Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE 경쇄	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNTNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
580	Hu37D3.v41 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
581	Hu37D3.v41 경쇄 가변 영역 (VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGQTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
582	Hu37D3.v41 HVR-H1	SYGMS
583	Hu37D3.v41 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
584	Hu37D3.v41 HVR-H3	SYSGAMDY
585	Hu37D3.v41 HVR-L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
586	Hu37D3.v41 HVR-L2	KVSNRFS
587	Hu37D3.v41 HVR-L3	FQGSLVPWT
588	Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE 중쇄	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
589	Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE 경쇄	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGQTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
590	Hu37D3-H9.v1 IgG4-S228P 중쇄	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
591	Hu37D3-H9.v1 IgG4 경쇄	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK

[0828]

		VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
592	MAPT(10-24)	VMEDHAGTYGLGDRK
593	MAPT(2-24)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK
594	MAPT(2-34)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD
595	MAPT(10-44)	VMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLK
596	MAPT(2-24)Y18A	AEPRQEFEVMEDHAGTAGLGDRK
597	MAPT(2-24)L20A	AEPRQEFEVMEDHAGTYGAGDRK
598	hu113F5-F7.LC1	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
599	hu113F5-F7.LC2	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
600	hu113F5-F7.LC3	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
601	hu113F5-F7.LC4	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK

[0829]

[0830]

603	231G3F10 중쇄 가변 영역	EVRLVESGGG LVQPKGSLKL SCAASGFSFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR IRSKRNNFAT YYADSVKDRF TISRDDSKSM LYLQMNNLKT EDTAMYYCVR WGYDDPYAMD YWGQGTSVTV SS
604	231G3F10 경쇄 가변 영역	NIMMTQSPSS LAVSAGEKVT MSCKSSQSVL YSSNQKNYLA WYQQKPGQSP KLLIYWASAR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCHQYFSS FTFGSGTKLE IK
605	231G3F10 HVR-H1	TYAMN
606	231G3F10 HVR-H2	RIRSKRNNFATYYADSVKD
607	231G3F10 HVR-H3	WGYDDPYAMDY
608	231G3F10 HVR-L1	KSSQSVLYSSNQKNYLA
609	231G3F10 HVR-L2	WASARES
610	231G3F10 HVR-L3	HQYFSSFT
611	30A1C9 중쇄 가변 영역	GVQLQQSGPE LVKPGASVKI SCKTSGYTFT EYTMHWMKQS HGKSLEWIGG IDPNTGNTNY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MDLRSLTSED SAVYYFYGSG YWGQGTILTV SS
612	30A1C9 경쇄 가변 영역	DVLMTQSPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW FLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQASHVP RTFGGGTKLE IK
613	30A1C9 HVR-H1	EYTMH
614	30A1C9 HVR-H2	GIDPNTGNTNYNQKFKG
615	30A1C9 HVR-H3	SGY
616	30A1C9 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
617	30A1C9 HVR-L2	KVSNRFS
618	30A1C9 HVR-L3	FQASHVPRT
619	211G6-B6 중쇄 가변 영역	QVQLKESGPG LVAPSQSLSI TCTVSGFSLT SYAISWVRQP PGKGLEWLGV IWTGGGTNYN SALKSRLSIT KDNSKNQVFF RMNSLQTDDT ARYYCARKKL YDYDGGYFFD YWGQGTTLTV SS

620	211G6-B6 경쇄 가변 영역	DIVMSQSPSS LAMSVGEKVT MSCKSNQSLL YSSNQKNYLA WYQQKPGQSP KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVKAEDLA VYYCHQYYSY PWTFGGGTKL EIK
621	211G6-B6 HVR-H1	SYAIS
622	211G6-B6 HVR-H2	VIWTGGGTNYNSALKS
623	211G6-B6 HVR-H3	KKLYDYDGGYFFDY
624	211G6-B6 HVR-L1	KSNQSLLYSSNQKNYLA
625	211G6-B6 HVR-L2	WASTRES
626	211G6-B6 HVR-L3	HQYYSYPWT
627	77D1-D2 중쇄 가변 영역	EVQLQQSVAE LVRPGASVTL SCTSSGFNIK NTYMHWVIQR PEQGLEWIGK IDPAIVNTKY APKFQGKATI TADTSSNTAY LQLSSLTSED TGIYYCAEGA LLYWGLGTSV TVSS
628	77D1-D2 경쇄 가변 영역	DVVMTQTPLS LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL HSNGKTYLNW LQQRPGQAPK LLMYLVSKVD PGIPDRFSGS GSETDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGTYYP HTFGGGTKLE IK
629	77D1-D2 HVR-H1	NTYMH
630	77D1-D2 HVR-H2	KIDPAIVNTKYAPKFQG
631	77D1-D2 HVR-H3	GALLY
632	77D1-D2 HVR-L1	KSSQSLLHSNGKTYLN
633	77D1-D2 HVR-L2	LVSKVDP
634	77D1-D2 HVR-L3	FQGTYYPHT
635	71H8-D6 및 83E10-D6 중쇄 가변 영역	EVQLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYIQWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTDY APKFQGKATM TADTSSNTAY LQFSSLTSED TAVYYCNRGW GYWGQGTTLT VSS
636	71H8-D6 및 83E10-D6 경쇄 가변 영역	DVVMTQTPLT LPITLGQPAS ISCKSSQSLL HSDGKTYLSW LLQRPGQSPK RLIYLVSELD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGL YYCWQGTHFP QTFGGGTKLE IK
637	71H8-D6 및 83E10-D6 HVR-H1	DYYIQ
638	71H8-D6 및 83E10-D6 HVR-H2	WIDPENGDTDYAPKFQG
639	71H8-D6 및 83E10-D6 HVR-H3	GWGY
640	71H8-D6 및	KSSQSLLHSDGKTYLS

[0831]

	83E10-D6 HVR-L1	
641	71H8-D6 및 83E10-D6 HVR-L2	LVSELDS
642	71H8-D6 및 83E10-D6 HVR-L3	WQGTHFPQT
643	307H3E8 중쇄 가변 서열	EVKFEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFTFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNHAT HYAESVKGRF TISRDDSKST VYLQMNNLGA EDTGIYFCTE GGAYFDYWGQ GTTLTVSS
644	307H3E 8 경쇄 가변 서열	DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNLV HSNGNTYFHW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YVCSQSTHVP PTFGGGTKLE IK
645	307H3E8 HVR-H1	NYWMN
646	307H3E8 HVR-H2	QIRLKSDNHATHYAESVKG
647	307H3E8 HVR-H3	GGAYFDY
648	307H3E8 HVR-L1	RSSQNLVHSNGNTYFH
649	307H3E8 HVR-L2	KVSNRFS
650	307H3E8 HVR-L3	SQSTHVPPT
651	63H3-D8 중쇄 가변 서열	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT SHGMSWVKQA PGKGLKWMGW INTYSGVPTY ADDFKGRFAF SLETSASTAY LQINNLKNED TATYFCARSE LSWFAYWGQG TLVTVSA
652	63H3-D8 경쇄 가변 서열	DIVMTQSPAT LSVTPGDRVS LSCRASQSIS DYLHWYQQKS HESPRLLIKY ASQSISGIPS RFSGSGSGSD FTLSINSVEP EDVGVYYCQN GHSFPYTFGG GTKLEIK
653	63H3-D8 HVR-H1	SHGMS
654	63H3-D8 HVR-H2	WINTYSGVPTYADDFKG
655	63H3-D8 HVR-H3	SELSWFAY
656	63H3-D8 HVR-L1	RASQSISDYLH
657	63H3-D8 HVR-L2	YASQSIS
658	63H3-D8 HVR-L3	QNGHSFPYT
659	64B9-F12 중쇄 가변 서열 (VH)	QIQLVQSGPELRKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGEGLKWMGWI NTYSGMPTYADDFKGRFAFSLETSARTAYLQINNLKNEDTATYFCARSELS WFAYWGQGTLVTVSA
660	64B9-F12 경쇄 가변 서열 (VL)	DIVMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQSISDYLHWYQQKSHESPRLLIKYA SQSISGIPSRFSGSGSGSDFTLSINSVEPEDVGVYYCQNGHNFPYTFGGGT KLEIK
661	64B9-F12 HVR-H1	TYGMS
662	64B9-F12 HVR-H2	WINTYSGMPTYADDFKG
663	64B9-F12 HVR-H3	SELSWFAY
664	64B9-F12 HVR-L1	RASQSISDYLH
665	64B9-F12 HVR-L2	YASQSIS
666	64B9-F12 HVR-L3	QNGHNFPYT

[0832]

667	72E12-H9 중쇄 가변 서열 (VH)	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAQI RLKSDNYATHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYCAGYF YGGYFDVWGTGTTVTVSS
668	72E12-H9 경쇄 가변 서열 (VL)	ELVLTQSPTTMAASPGKKITITCSASSSISSNYLHWYQQKPGFSPKLLIYR TSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSSLPFTFGSG TKLEIK
669	72E12-H9 HVR-H1	NYWMN
670	72E12-H9 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
671	72E12-H9 HVR-H3	YFYGGYFDV
672	72E12-H9 HVR-L1	SASSSISSNYLH
673	72E12-H9 HVR-L2	RTSNLAS
674	72E12-H9 HVR-L3	QQGSSLPFT
675	30D12-B5 중쇄 가변 서열 (VH)	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTTSGFNIKDTYMHWVKQRPEQGLEWIGGI DPANGNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAHGNFV YWGQGTLVTVSA
676	30D12-B5 경쇄 가변 서열 (VL)	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWFQQRPGQAPKH LMYQVSKLDPGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGTYYPLT FGAGTNLELK
677	30D12-B5 HVR-H1	DTYMH
678	30D12-B5 HVR-H2	GIDPANGNTKYDPKFQG
679	30D12-B5 HVR-H3	GNFVY
680	30D12-B5 HVR-L1	KSSQSLLYSNGKTYLN
681	30D12-B5 HVR-L2	QVSKLDP
682	30D12-B5 HVR-L3	LQGTYYPLT
683	49G10-F4 중쇄 가변 서열 (VH)	QVQLQQPGAELVQPGASVKLSCKASGYTFTNYWMQWIKQRPGQGLEWIGEI DPSDSYTNYNQNFKDKATLTVDTSSRTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTRRWYI NSVRYFDVWGTGTTVTVSA
684	49G10-F4 경쇄 가변 서열 (VL)	DVLMTQTPLSLSASLGDQASISCRSSQSIVHSNGNIYLEWYLQKPGQSPKL LIYKVSNRFSGVSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGAHVPFT FGAGTKLEIK
685	49G10-F4 HVR-H1	NYWMQ
686	49G10-F4 HVR-H2	EIDPSDSYTNYNQNFKD
687	49G10-F4 HVR-H3	RWYINSVRYFDV
688	49G10-F4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNIYLE
689	49G10-F4 HVR-L2	KVSNRFS
690	49G10-F4 HVR-L3	FQGAHVPFT
691	65B1-A2 중쇄 가변 서열 (VH)	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTISGFSLTTYGVHWVRQPPGKGLEWLVVI WSDGSTTYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCARQGGFI TTAYYAMDYWGQGTSVTVSS
692	65B1-A2 경쇄	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYNLYT

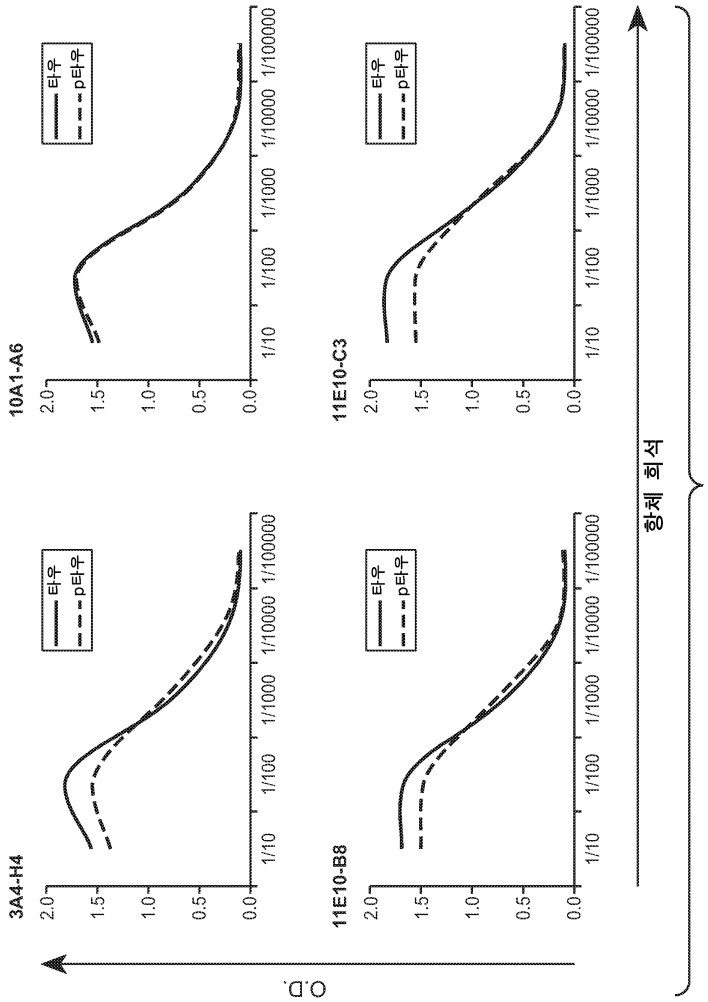
[0833]

	가변 서열 (VL)	FGGGTKLEIK
693	65B1-A2 HVR-H1	TYGVH
694	65B1-A2 HVR-H2	VIWSDGSTTYNSALKS
695	65B1-A2 HVR-H3	QGGFITTAYYAMDY
696	65B1-A2 HVR-L1	KSSQSLLNSRTRKNYLA
697	65B1-A2 HVR-L2	WASTRES
698	65B1-A2 HVR-L3	KQSYNLYT

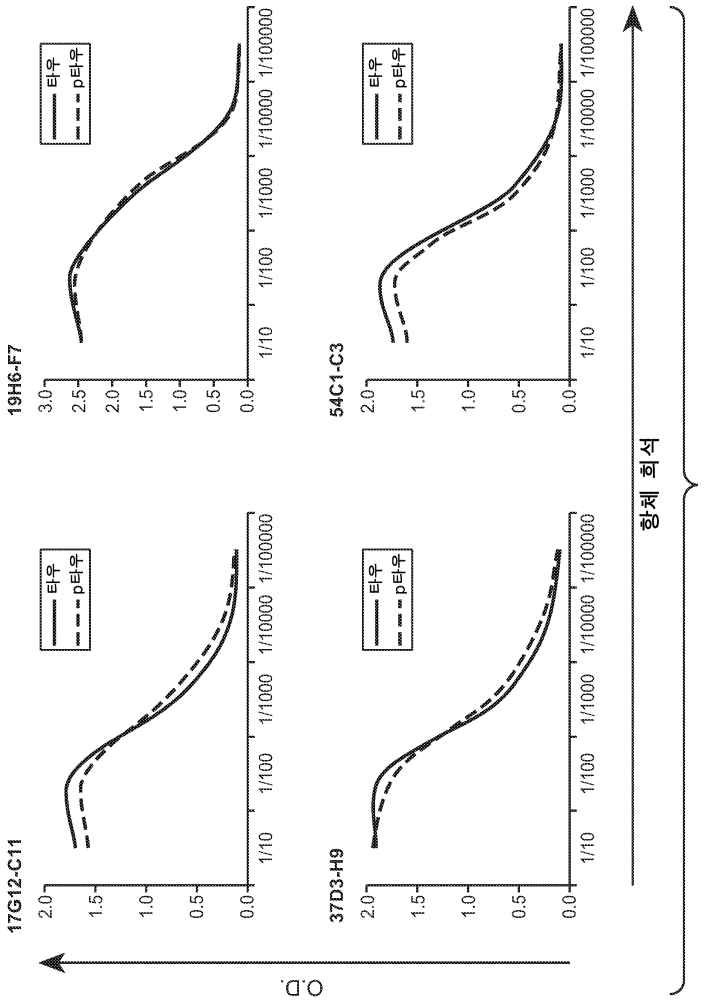
[0834]

도면

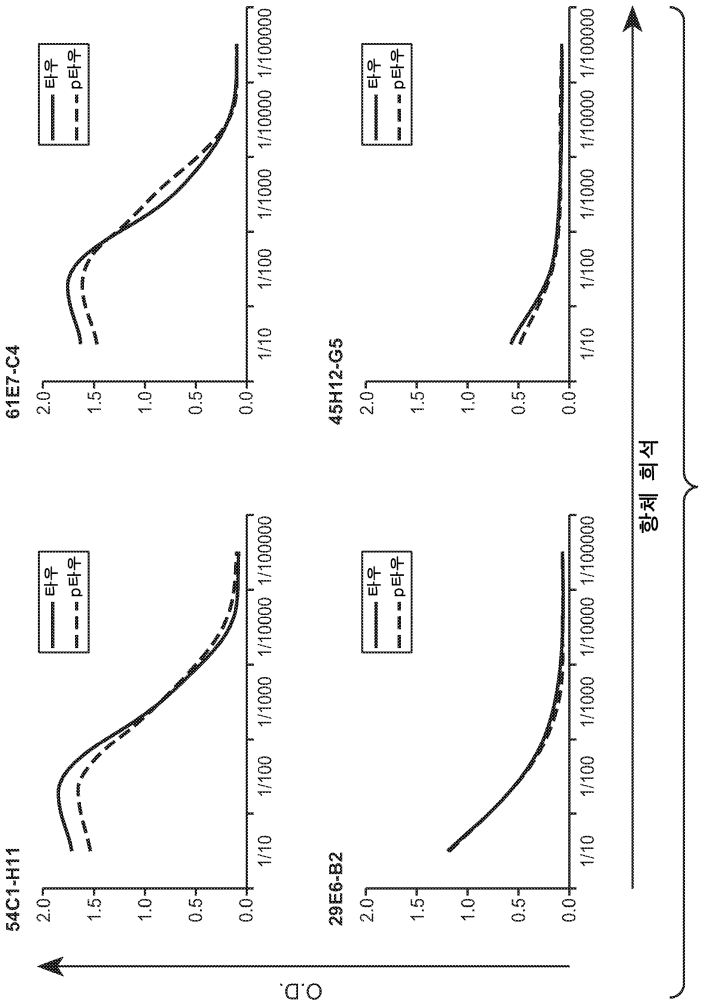
도면1a


3A4-H4
10A1-A6
11E10-B8
11E10-C3
타우
p타우
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1/10
1/100
1/1000
1/10000
1/100000
항체 희석

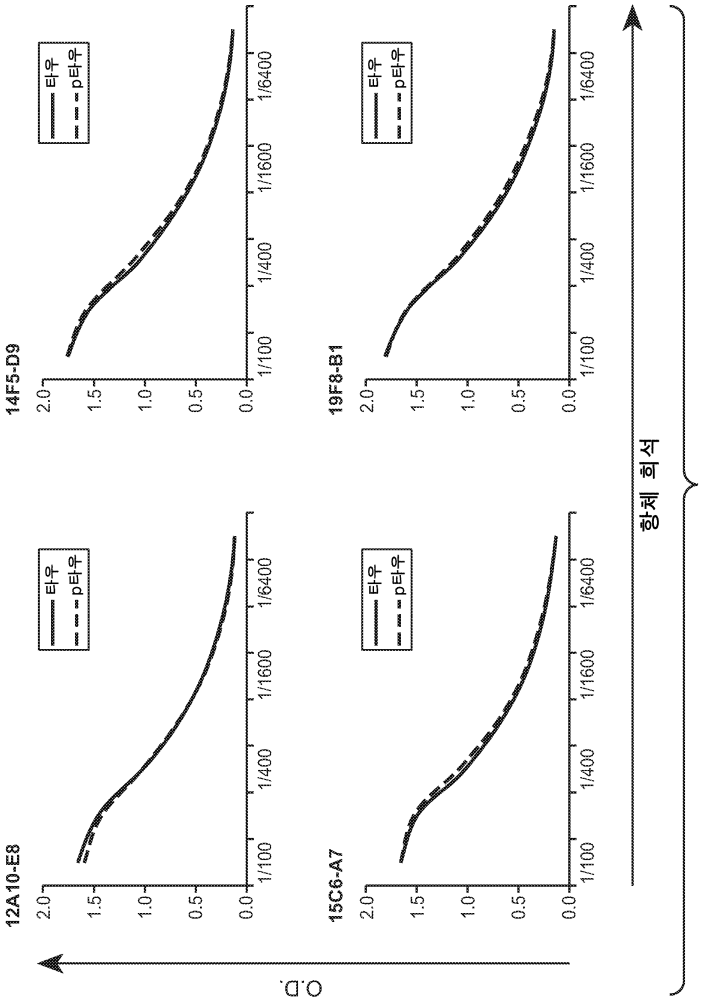
도면1b


19H6-F7
17G12-C11
54C1-C3
37D3-H9
타우
pTau
O.D.
항체 희석
1/10
1/100
1/1000
1/10000
1/100000
1/1000000

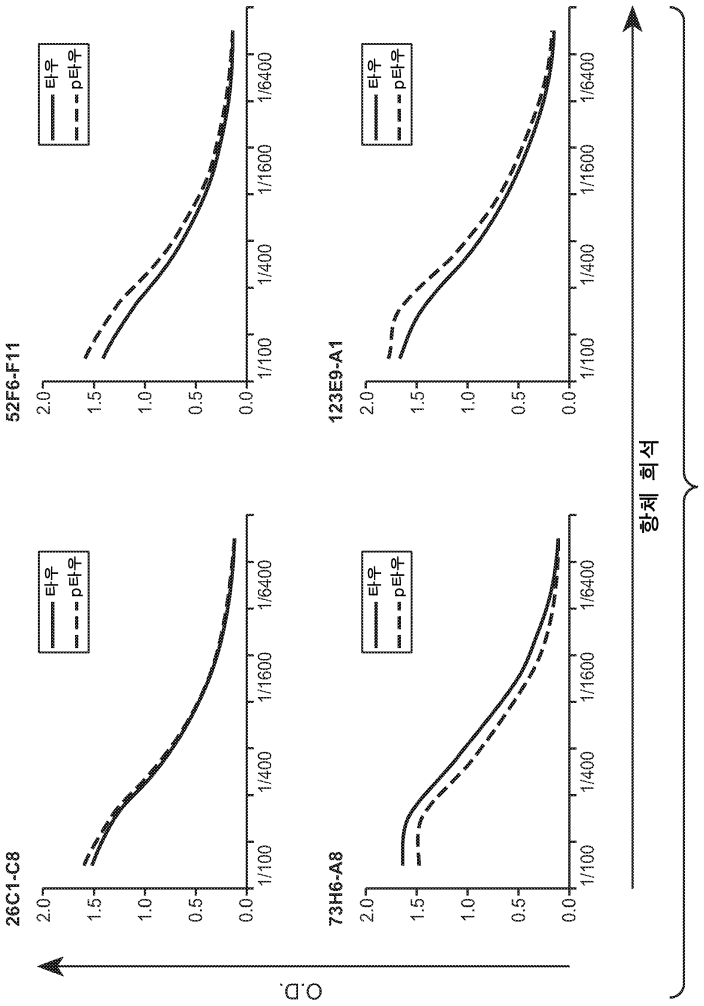
도면1c


61E7-C4
54C1-H11
45H12-G5
29E6-B2
타우
pTau
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1/10
1/100
1/1000
1/10000
1/100000
1/1000000
항체 희석

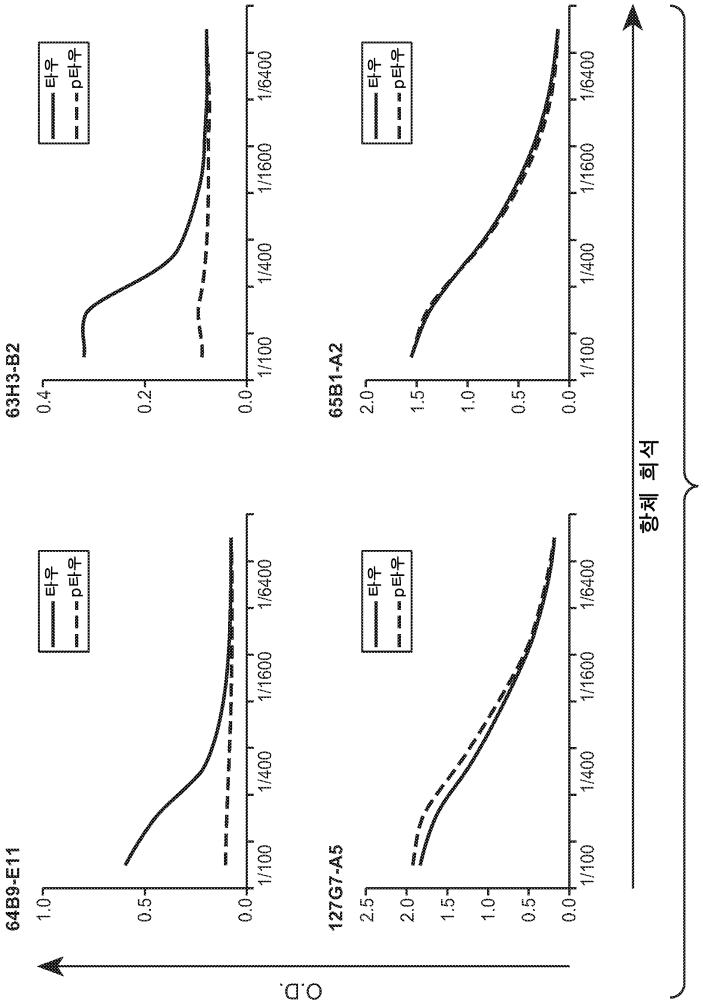
도면1d


12A10-E8
14F5-D9
15C6-A7
19F8-B1
타우
pTau
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1/100
1/400
1/1600
1/6400
항체 희석

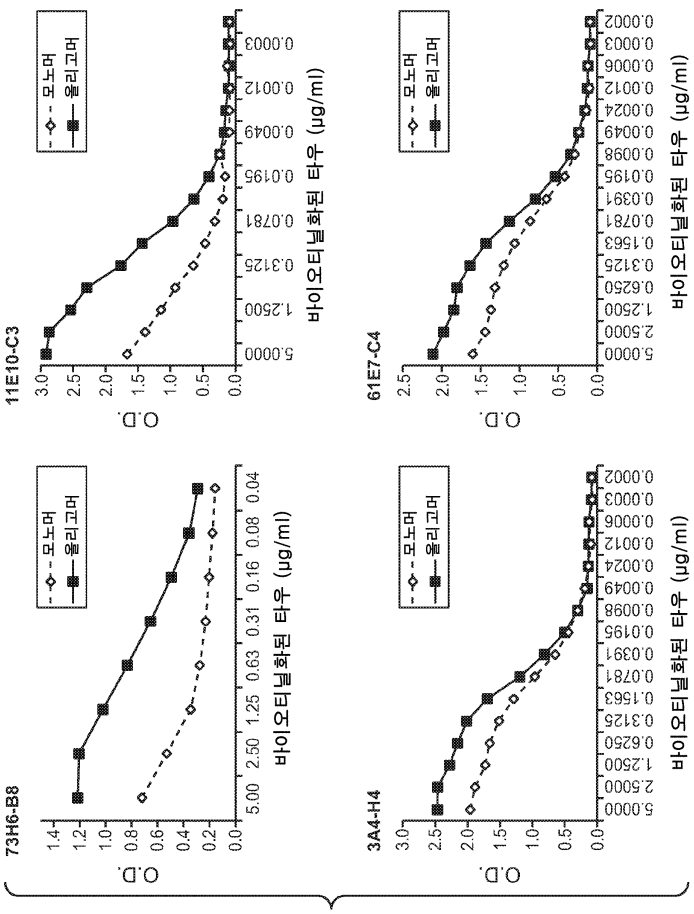
도면1e


52F6-F11
26C1-C8
123E9-A1
73H6-A8
타우
pTau
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1/100
1/400
1/1600
1/6400
항체 희석

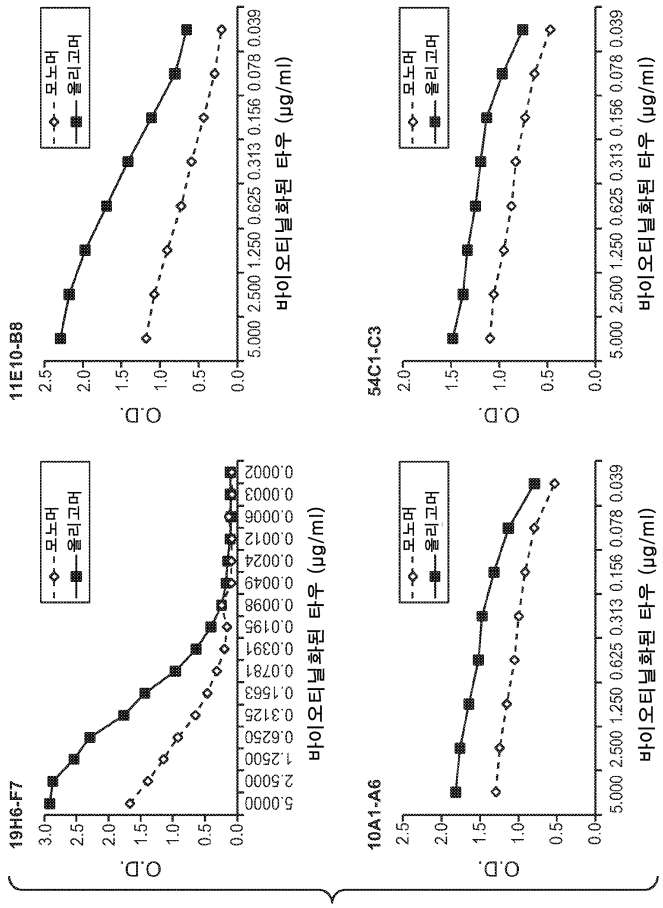
도면1f


64B9-E11
63H3-B2
65B1-A2
127G7-A5
타우
pTau
O.D.
항체 희석
1/100
1/400
1/1600
1/6400

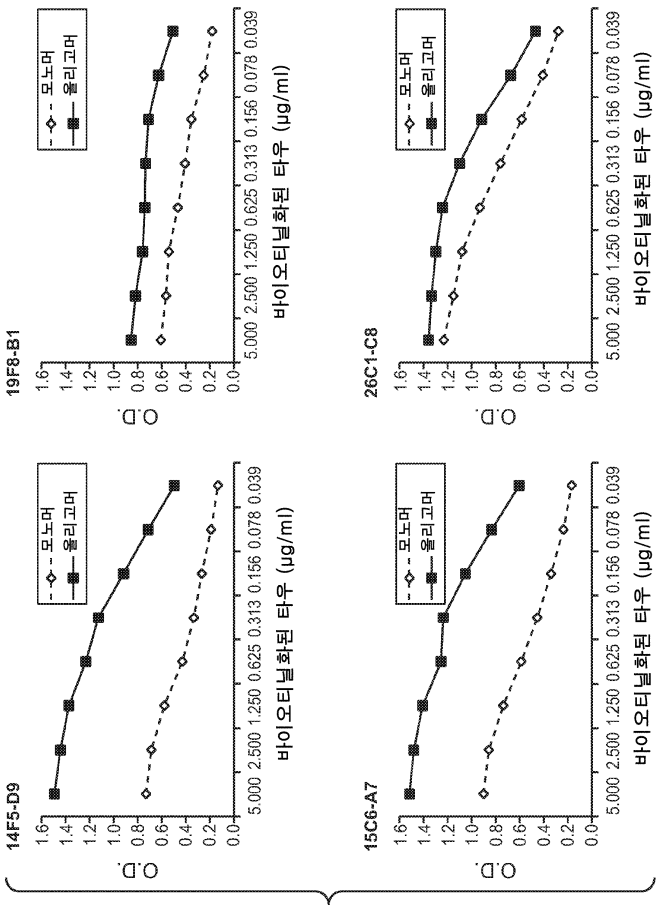
도면2a



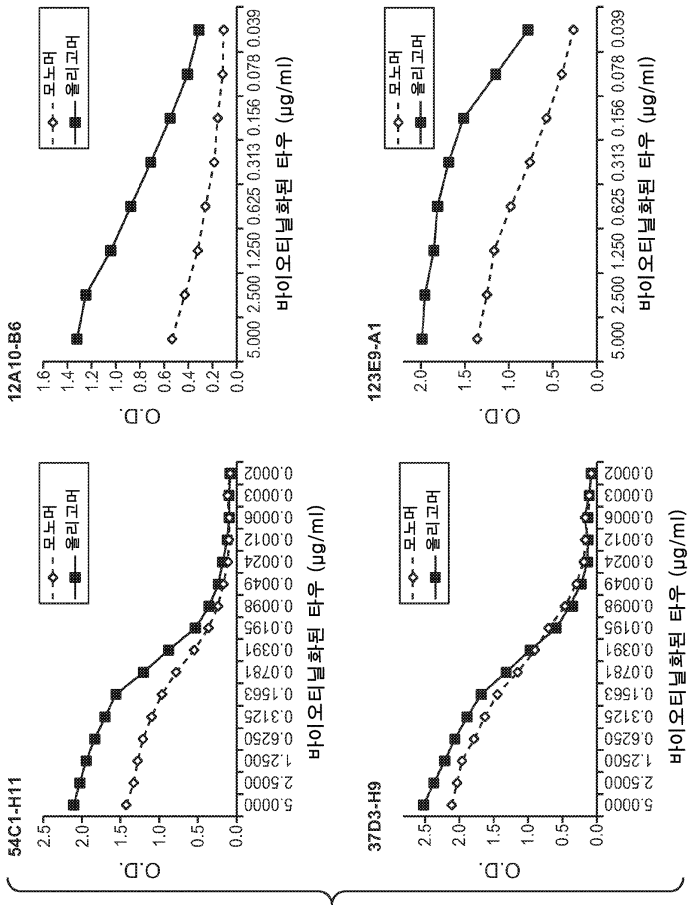
도면2b


19H6-F7
11E10-B8
10A1-A6
54C1-C3
O.D.
모노머
올리고머
바이오티닐화된 타우 (μg/ml)
5.0000
2.5000
1.2500
0.6250
0.3125
0.1563
0.0781
0.0391
0.0195
0.0098
0.0049
0.0024
0.0012
0.0006
0.0003
0.0002
5.000
2.500
1.250
0.625
0.313
0.156
0.078
0.039

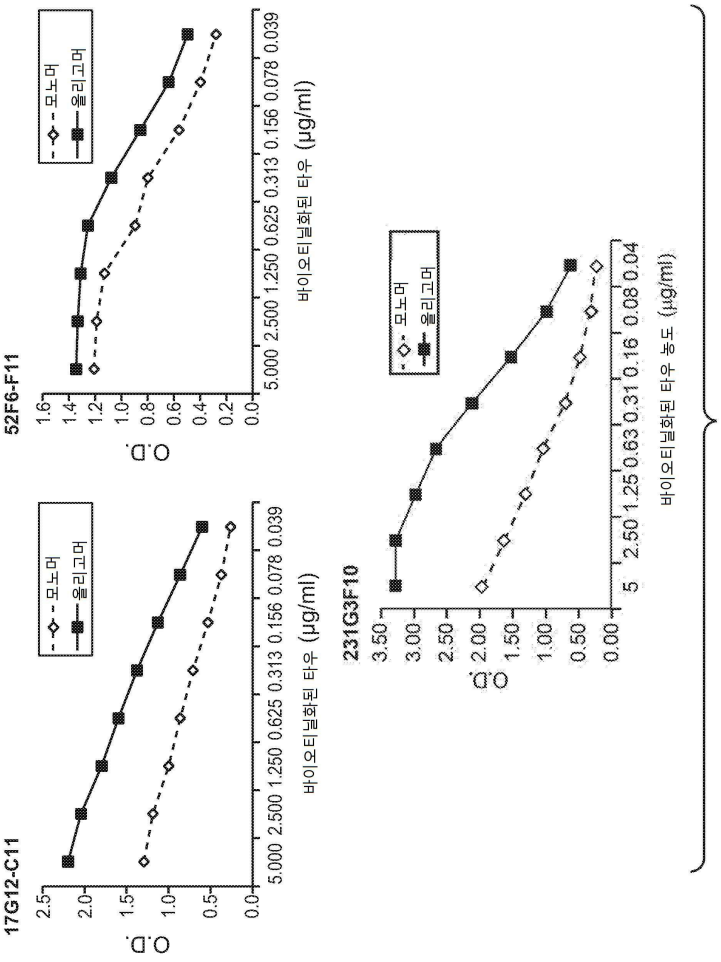
도면2c


14F5-D9
19F8-B1
15C6-A7
26C1-C8
O.D.
바이오티닐화된 타우 (μg/ml)
모노머
올리고머
5.000 2.500 1.250 0.625 0.313 0.156 0.078 0.039
0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4 1.6

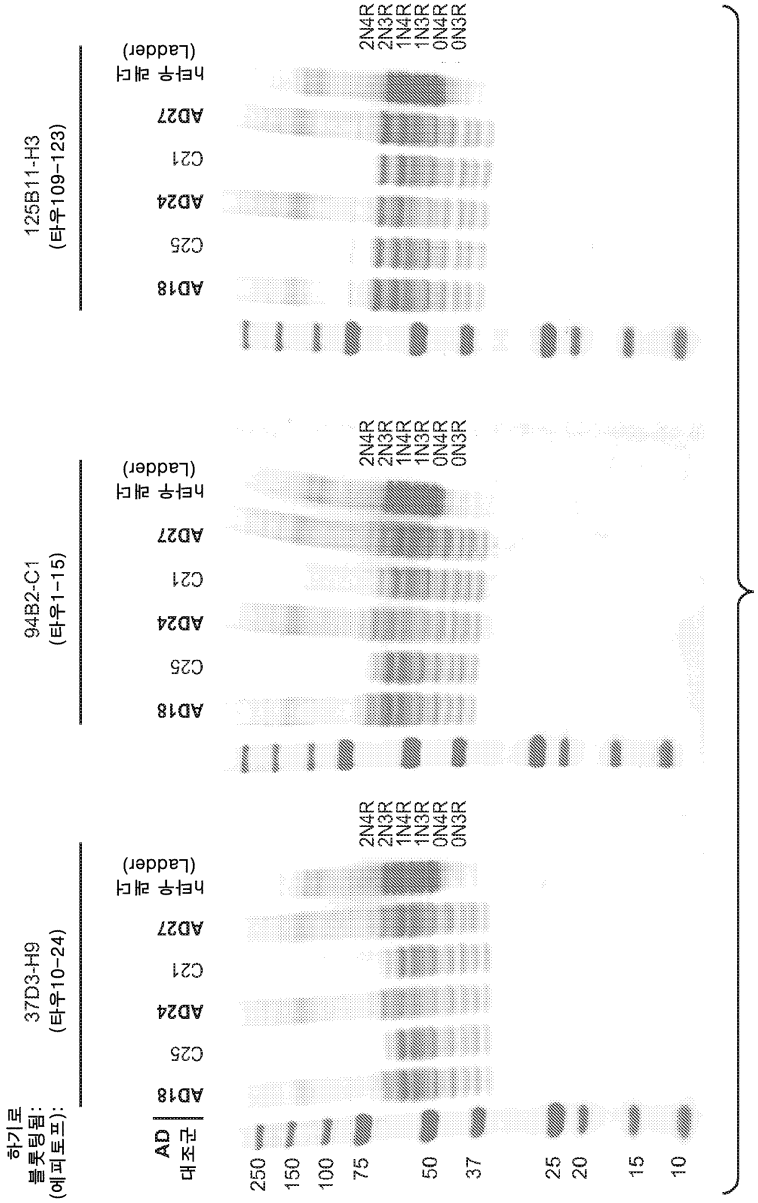
도면2d



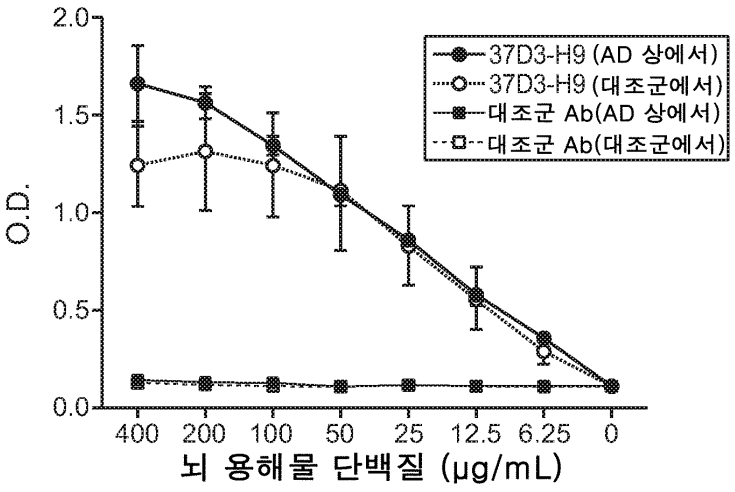
도면2e


17G12-C11
52F6-F11
231G3F10
O.D.
모노머
올리고머
바이오티닐화된 타우 (μg/ml)
바이오티닐화된 타우 농도 (μg/ml)

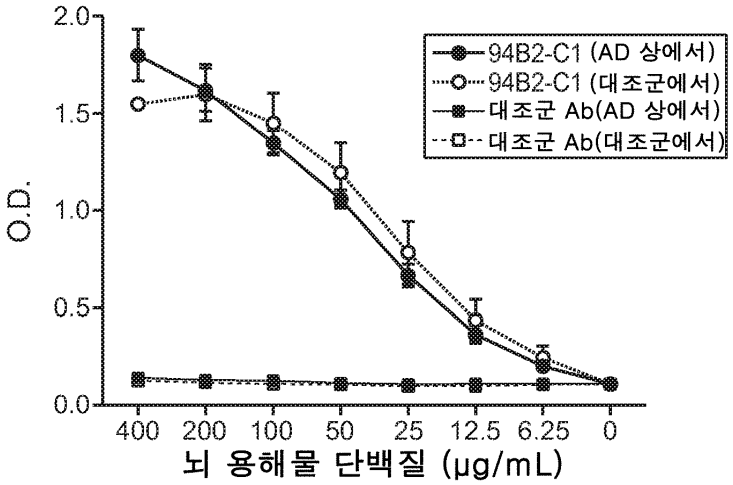
도면3


125B11-H3
(타우109-123)
94B2-C1
(타우1-15)
37D3-H9
(타우10-24)
하기로 블롯팅됨:
(에피토프):
AD
대조군
AD18
C25
AD24
C21
AD27
헤당 레더
(Ladder)
2N4R
2N3R
1N4R
1N3R
0N4R
0N3R
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

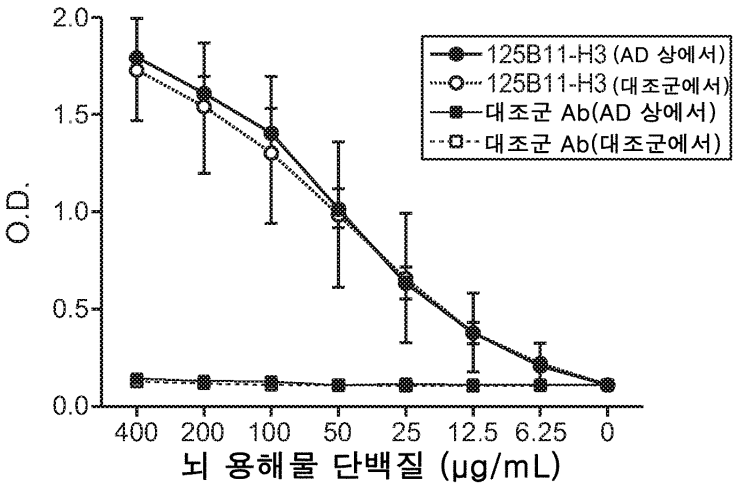
도면4a


2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
O.D.
400
200
100
50
25
12.5
6.25
0
뇌 용해물 단백질 (μg/mL)
37D3-H9 (AD 상에서)
37D3-H9 (대조군에서)
대조군 Ab(AD 상에서)
대조군 Ab(대조군에서)

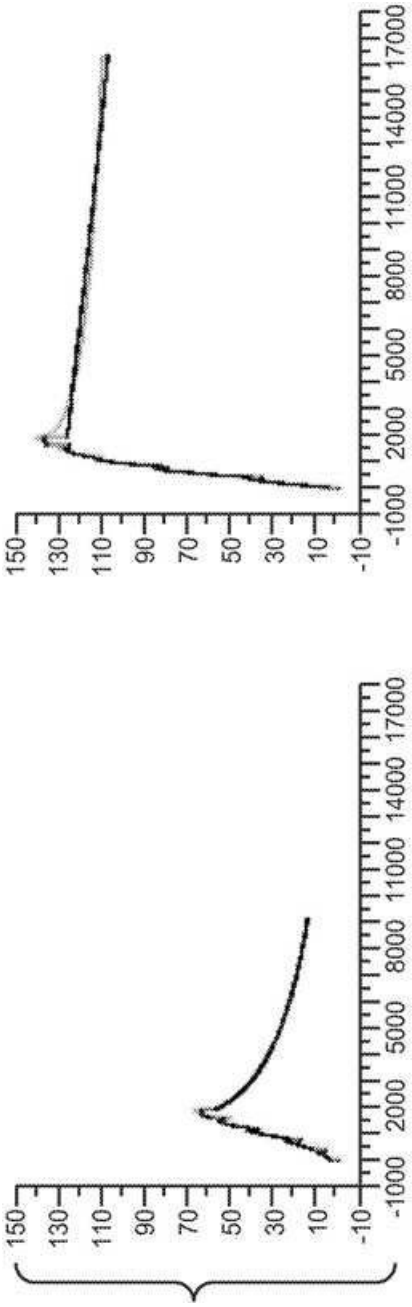
도면4b


2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
O.D.
94B2-C1 (AD 상에서)
94B2-C1 (대조군에서)
대조군 Ab(AD 상에서)
대조군 Ab(대조군에서)
400 200 100 50 25 12.5 6.25 0
뇌 용해물 단백질 (μg/mL)

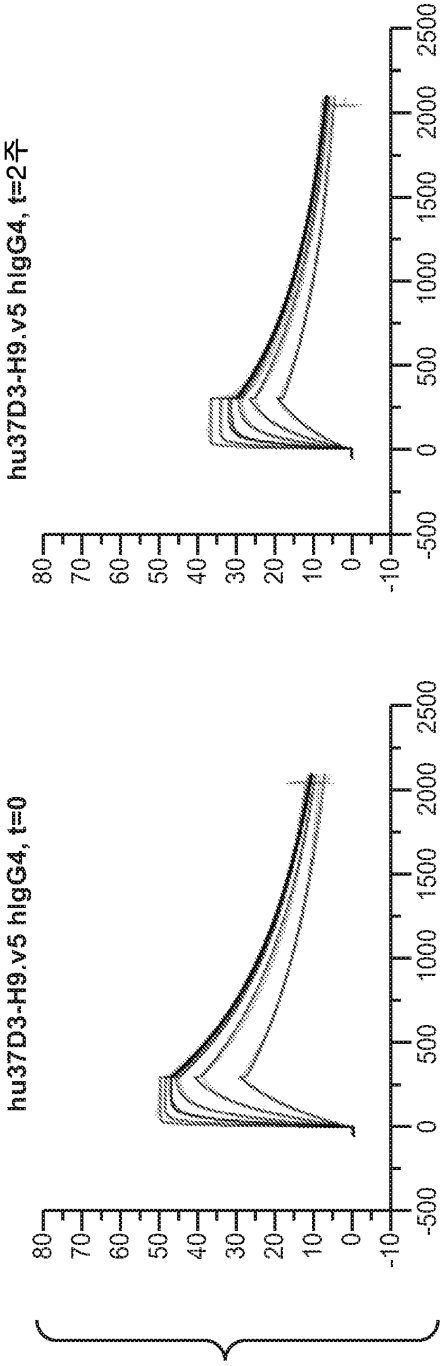
도면4c


2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
O.D.
125B11-H3 (AD 상에서)
125B11-H3 (대조군에서)
대조군 Ab(AD 상에서)
대조군 Ab(대조군에서)
400 200 100 50 25 12.5 6.25 0
뇌 용해물 단백질 (μg/mL)

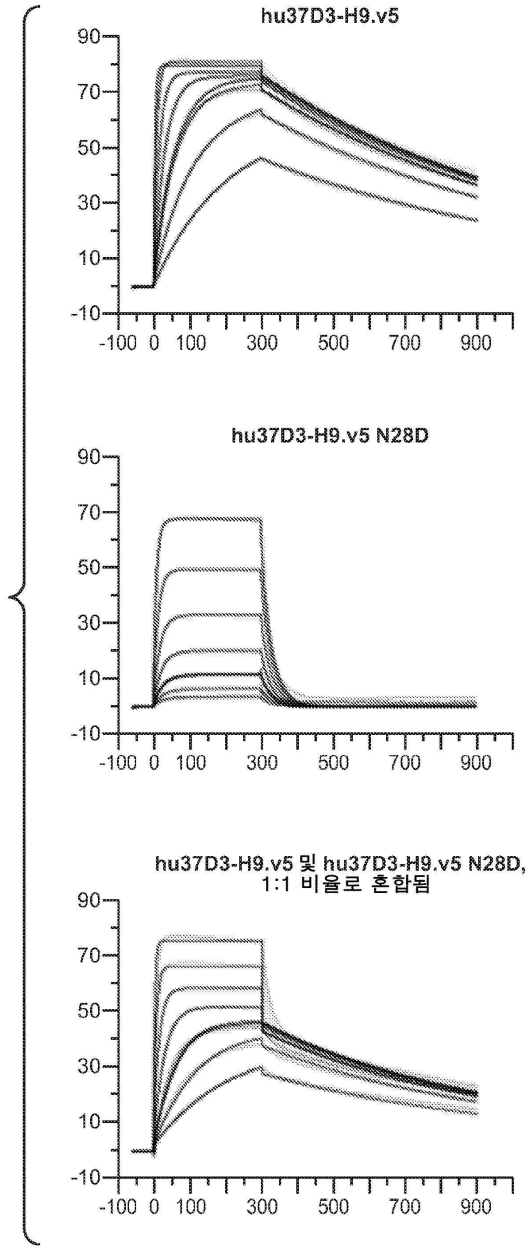
도면5


150
130
110
90
70
50
30
10
-10
-1000
2000
5000
8000
11000
14000
17000

도면6


hu37D3-H9.v5 hIgG4, t=2주
hu37D3-H9.v5 hIgG4, t=0
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-500
0
500
1000
1500
2000
2500

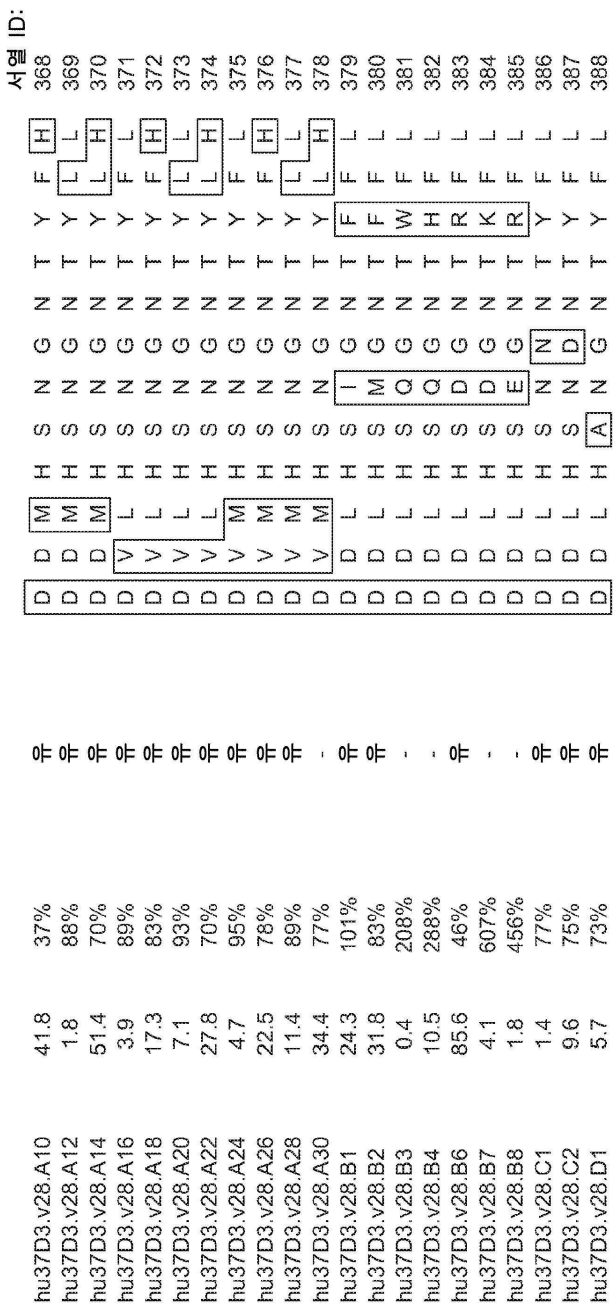
도면7


hu37D3-H9.v5
90
70
50
30
10
-10
-100 0 100 300 500 700 900
hu37D3-H9.v5 N28D
90
70
50
30
10
-10
-100 0 100 300 500 700 900
hu37D3-H9.v5 및 hu37D3-H9.v5 N28D,
1:1 비율로 혼합됨
90
70
50
30
10
-10
-100 0 100 300 500 700 900

도면8a

항체	KD (nM)	안정성 지수	Chi2 < 10% Rmax 및 정규화된 Rmax (사전-스트레스) > 0.1?	선택된 위치에서의 VL 잔기 (카밧 넘버링)																	서열 ID:
				1	2	4	27D	27E	28	29	30	31	32	33	93						
비스트레스 대조군 (평균, n=9)	1.0	106%	유	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L						350
hu37D3-H9.v5	0.9	73%	유	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L						351
hu37D3-H9.v5.1	4.0	72%	유	E	D	L	H	S	N	A	N	T	Y	F	L						352
hu37D3-H9.v5.2	10.9	97%	유	E	D	L	H	S	S	G	N	T	Y	F	L						353
hu37D3-H9.v5.3	73.2	70%	유	E	D	L	H	S	D	G	N	T	Y	F	L						354
hu37D3-H9.v5.4	36.1	78%	-	E	D	L	H	S	Q	G	N	T	Y	F	L						355
hu37D3-H9.v5.5	64.5	75%	-	E	D	L	H	S	E	G	N	T	Y	F	L						356
hu37D3-H9.v5.6	36.6	67%	-	E	D	L	H	S	A	G	N	T	Y	F	L						357
hu37D3-H9.v5.7	13.0	67%	유	E	D	L	H	S	N	G	D	T	Y	F	L						358
hu37D3-H9.v5.8	2.2	90%	유	E	D	L	H	S	N	G	Q	T	Y	F	L						359
hu37D3-H9.v5.9	5.3	95%	유	E	D	L	H	S	N	G	E	T	Y	F	L						360
hu37D3-H9.v5.10	4.7	78%	유	E	D	L	H	S	N	G	A	T	Y	F	L						361
hu37D3-H9.v5.11	97.7	71%	유	E	D	L	H	S	N	G	S	T	Y	F	L						362
hu37D3.v28	0.9	78%	유	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L						363
hu37D3.v28.A2	32.6	72%	유	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	H						364
hu37D3.v28.A4	1.2	96%	유	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	L	L						365
hu37D3.v28.A6	38.3	82%	유	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	L	H						366
hu37D3.v28.A8	1.8	57%	유	D	D	M	H	S	N	G	N	T	Y	F	L						367

도면8b


서열 ID:
368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388
hu37D3.v28.A10 41.8 37%
hu37D3.v28.A12 1.8 88%
hu37D3.v28.A14 51.4 70%
hu37D3.v28.A16 3.9 89%
hu37D3.v28.A18 17.3 83%
hu37D3.v28.A20 7.1 93%
hu37D3.v28.A22 27.8 70%
hu37D3.v28.A24 4.7 95%
hu37D3.v28.A26 22.5 78%
hu37D3.v28.A28 11.4 89%
hu37D3.v28.A30 34.4 77%
hu37D3.v28.B1 24.3 101%
hu37D3.v28.B2 31.8 83%
hu37D3.v28.B3 0.4 208%
hu37D3.v28.B4 10.5 288%
hu37D3.v28.B6 85.6 46%
hu37D3.v28.B7 4.1 607%
hu37D3.v28.B8 1.8 456%
hu37D3.v28.C1 1.4 77%
hu37D3.v28.C2 9.6 75%
hu37D3.v28.D1 5.7 73%

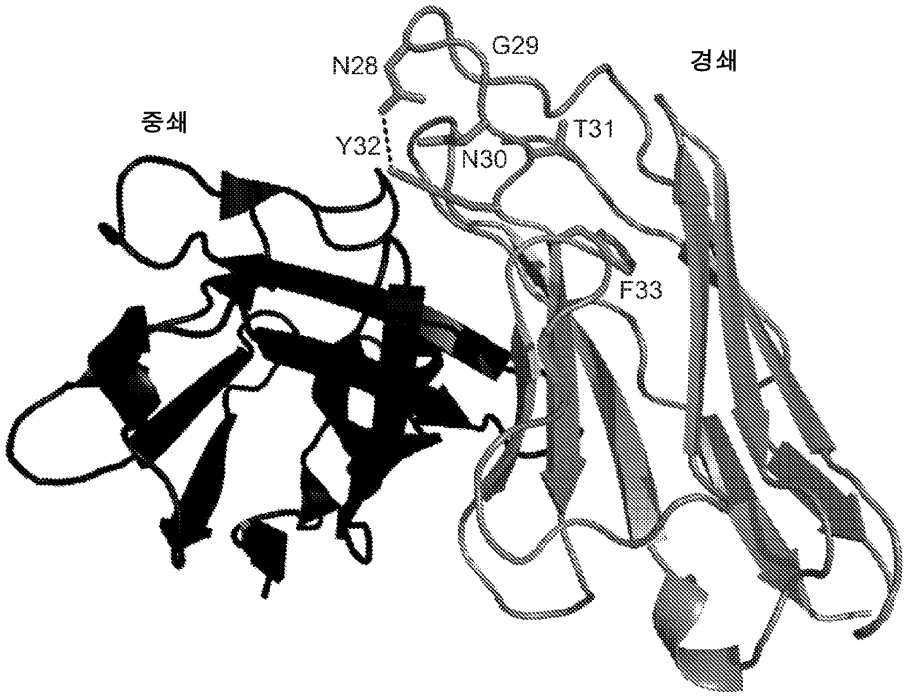
도면8c

항체	KD (nM)	안정성 지수	Chi2 < 10% Rmax 및 정규화된 Rmax (사전-스트레스) > 0.1?	선택된 위치에서의 VL 잔기 (카밧 넘버링)																				서열 ID:
비스트레스 대조군 (평균, n=9)	1.0	106%	유	1	2	4	27D	27E	28	29	30	31	32	33	93									
				E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L									
hu37D3.v28.E1	20.1	46%	유	D	D	L	N	S	N	G	N	T	Y	F	L	389								
hu37D3.v28.E2	22.5	28%	유	D	D	L	Q	S	N	G	N	T	Y	F	L	390								
hu37D3.v28.E3	1.1	364%	-	D	D	L	D	S	D	G	N	T	Y	F	L	391								
hu37D3.v28.F1	2.1	81%	유	D	D	L	H	S	N	T	N	T	Y	F	L	392								
hu37D3.v28.F2	1.9	51%	유	D	D	L	H	T	N	G	N	T	Y	F	L	393								
hu37D3.v28.F3	9.5	70%	유	D	D	L	H	T	N	A	N	T	Y	F	L	394								
hu37D3.v28.51	35.6	74%	-	E	D	L	H	S	H	G	N	T	Y	F	L	395								
hu37D3.v28.52	17.6	80%	유	E	D	L	H	S	K	G	N	T	Y	F	L	396								
hu37D3.v28.53	22.9	76%	유	E	D	L	H	S	R	G	N	T	Y	F	L	397								
hu37D3.v28.54	24.8	82%	유	E	D	L	H	S	L	G	N	T	Y	F	L	398								
hu37D3.v28.55	2.6	82%	유	D	D	L	H	S	N	Q	N	T	Y	F	L	399								
hu37D3.v28.56	5.4	76%	유	D	D	L	H	S	N	Y	N	T	Y	F	L	400								
hu37D3.v28.57	4.4	88%	유	D	D	L	H	S	N	F	N	T	Y	F	L	401								
hu37D3.v29.1	13.5	70%	유	E	D	L	H	S	N	G	D	T	Y	F	L	402								
hu37D3.v29.2	2.6	88%	유	E	D	L	H	S	N	G	Q	T	Y	F	L	403								
hu37D3.v29.3	5.6	93%	유	E	D	L	H	S	N	G	E	T	Y	F	L	404								
hu37D3.v29.4	4.9	76%	유	E	D	L	H	S	N	G	A	T	Y	F	L	405								
hu37D3.v29.5	1.4	64%	유	E	D	L	H	S	N	G	H	T	Y	F	L	406								
hu37D3.v29.6	1.4	62%	유	E	D	L	H	S	N	G	K	T	Y	F	L	407								
hu37D3.v29.7	4.6	90%	유	E	D	L	H	S	N	G	L	T	Y	F	L	408								
hu37D3.v29.8	40.9	77%	-	E	D	L	H	S	N	A	D	T	Y	F	L	409								
hu37D3.v29.9	7.3	86%	유	E	D	L	H	S	N	A	Q	T	Y	F	L	410								
hu37D3.v29.10	17.4	100%	유	E	D	L	H	S	N	A	E	T	Y	F	L	411								
																412								

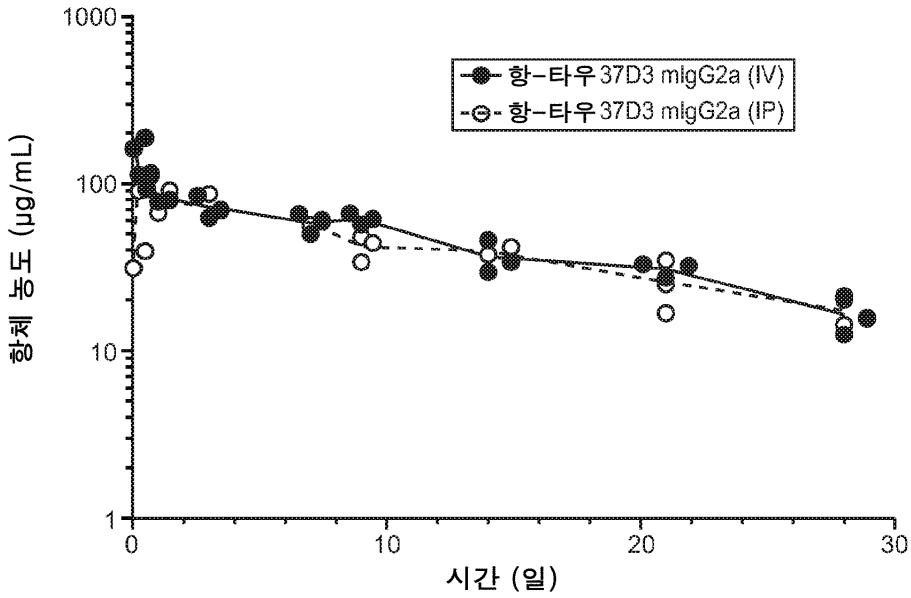
도면8d

서열 ID:
413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441
hu37D3.v29.11 27.9 67%
hu37D3.v29.12 7.0 50%
hu37D3.v29.13 6.7 79%
hu37D3.v29.14 22.0 92%
hu37D3-H9.v30.1 23.5 87%
hu37D3-H9.v30.2 4.2 96%
hu37D3-H9.v30.3 38.1 83%
hu37D3-H9.v30.4 22.0 87%
hu37D3-H9.v30.5 29.1 80%
hu37D3-H9.v30.6 19.1 270%
hu37D3-H9.v30.7 34.9 93%
hu37D3-H9.v30.8 31.4 105%
hu37D3-H9.v30.9 36.4 63%
hu37D3-H9.v30.10 16.1 84%
hu37D3-H9.v30.11 20.9 86%
hu37D3-H9.v31.1 41.2 72%
hu37D3-H9.v31.2 10.6 90%
hu37D3-H9.v31.3 9.8 93%
hu37D3-H9.v31.4 0.8 533%
hu37D3-H9.v31.5 15.2 85%
hu37D3-H9.v31.6 15.5 90%
hu37D3-H9.v31.7 6.9 83%
hu37D3-H9.v31.8 10.9 78%
hu37D3-H9.v31.9 7.5 81%
hu37D3-H9.v31.10 5.5 261%
hu37D3-H9.v31.11 22.7 126%
hu37D3-H9.v31.12 41.6 99%
hu37D3-H9.v31.13 48.1 83%
hu37D3-H9.v31.14 35.5 86%

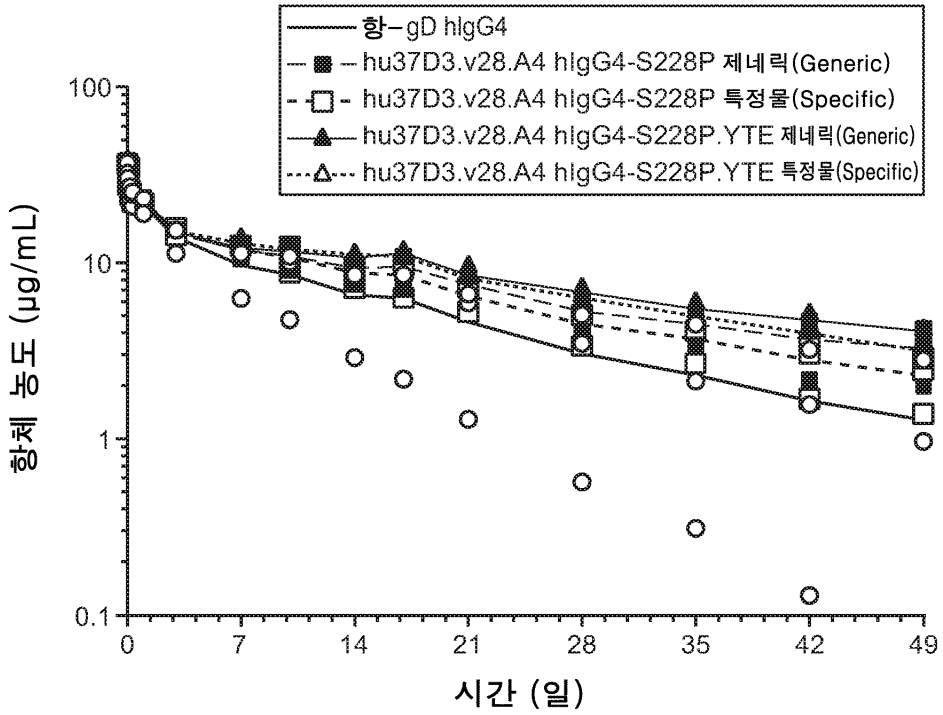
도면9


N28
G29
경쇄
중쇄
Y32
T31
N30
F33

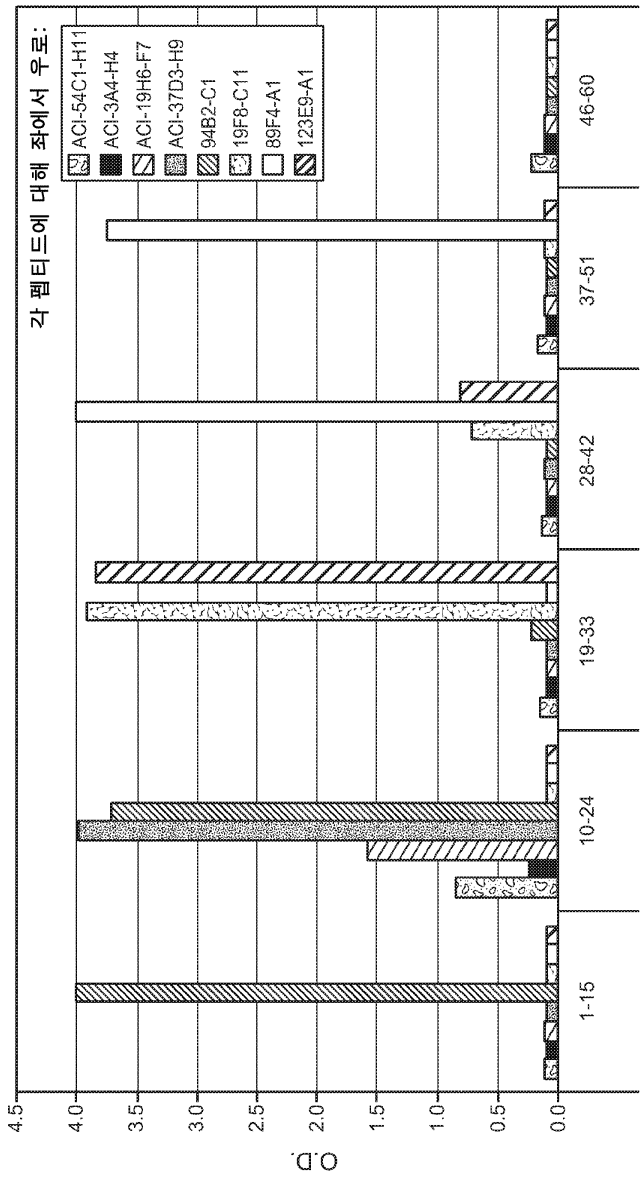
도면10


항-타우 37D3 mIgG2a (IV)
항-타우 37D3 mIgG2a (IP)
항체 농도 (μg/mL)
1000
100
10
1
0
10
20
30
시간 (일)

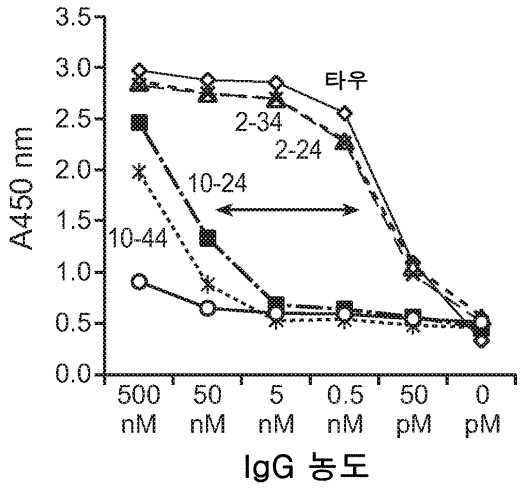
도면11


항-gD hIgG4
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P 제네릭(Generic)
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P 특정물(Specific)
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 제네릭(Generic)
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 특정물(Specific)
항체 농도 (μg/mL)
100
10
1
0.1
0
7
14
21
28
35
42
49
시간 (일)

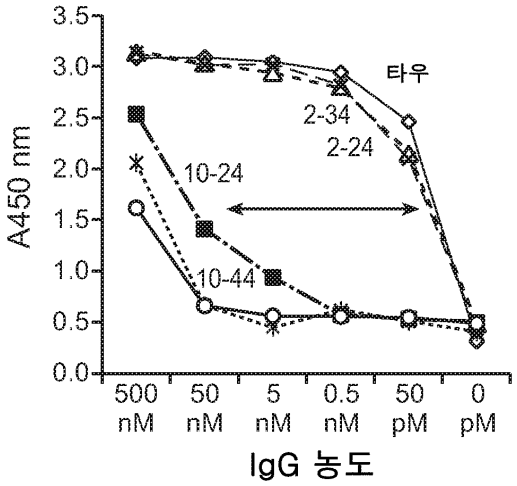
도면12a


각 펩티드에 대해 좌에서 우로:
ACI-54C1-H11
ACI-3A4-H4
ACI-19H6-F7
ACI-37D3-H9
94B2-C1
19F8-C11
89F4-A1
123E9-A1
46-60
37-51
28-42
19-33
10-24
1-15
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
O.D.

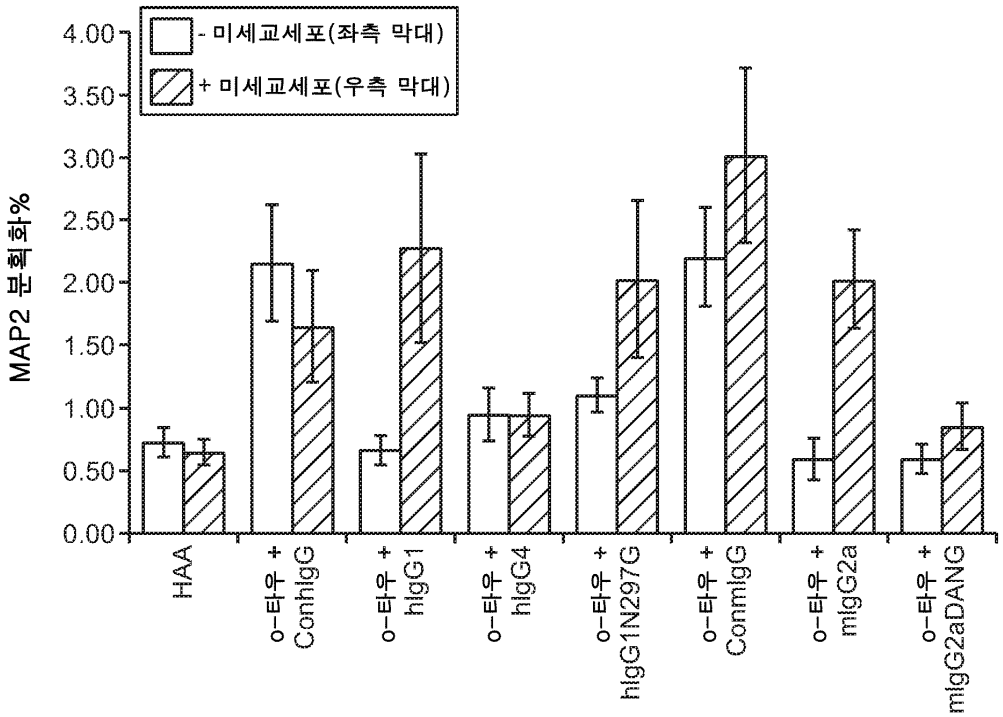
도면12b


3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
A450 nm
타우
2-34
2-24
10-24
10-44
500 nM
50 nM
5 nM
0.5 nM
50 pM
0 pM
IgG 농도

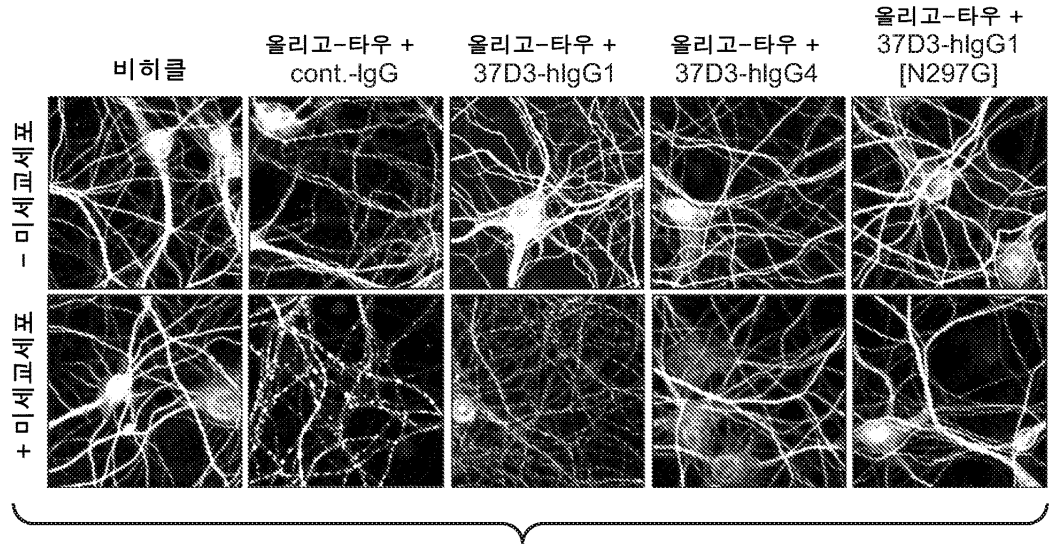
도면12c


A450 nm
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
타우
2-34
2-24
10-24
10-44
500 nM
50 nM
5 nM
0.5 nM
50 pM
0 pM
IgG 농도

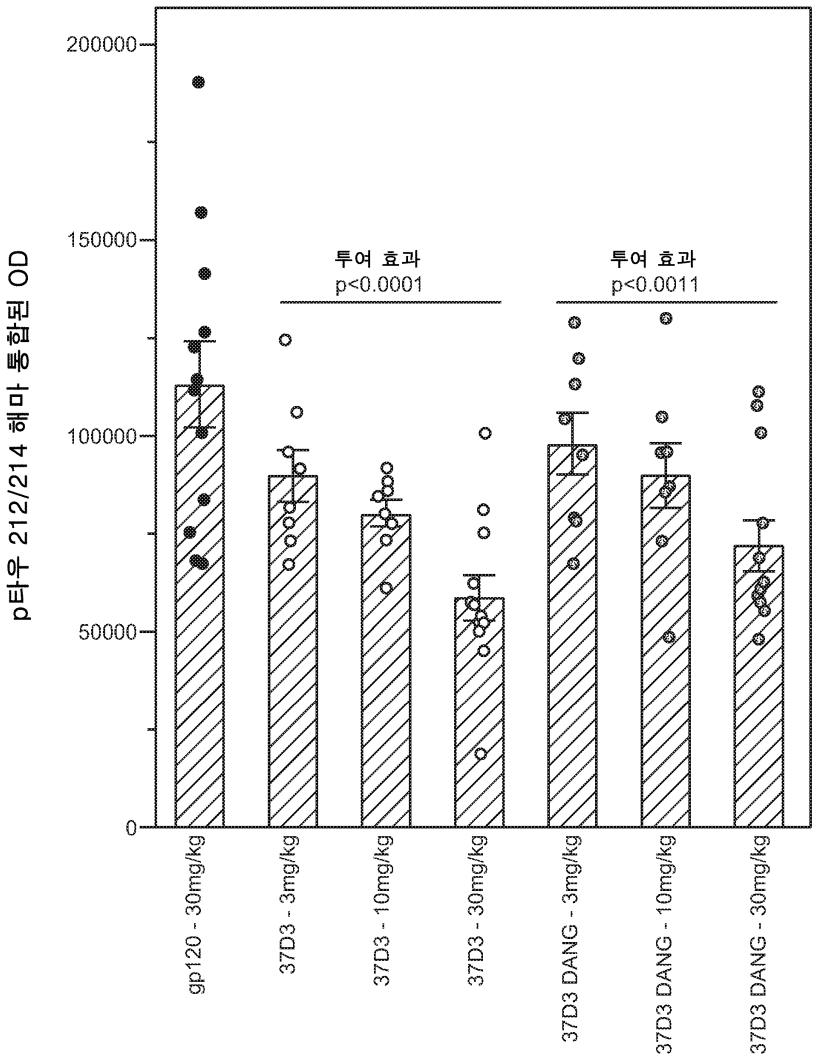
도면13a


- 미세교세포(좌측 막대)
+ 미세교세포(우측 막대)
MAP2 분획화%
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
HAA
o-타우 + ConhIgG
o-타우 + hIgG1
o-타우 + hIgG4
o-타우 + hIgG1N297G
o-타우 + ConmIgG
o-타우 + mIgG2a
o-타우 + mIgG2aDANG

도면13b

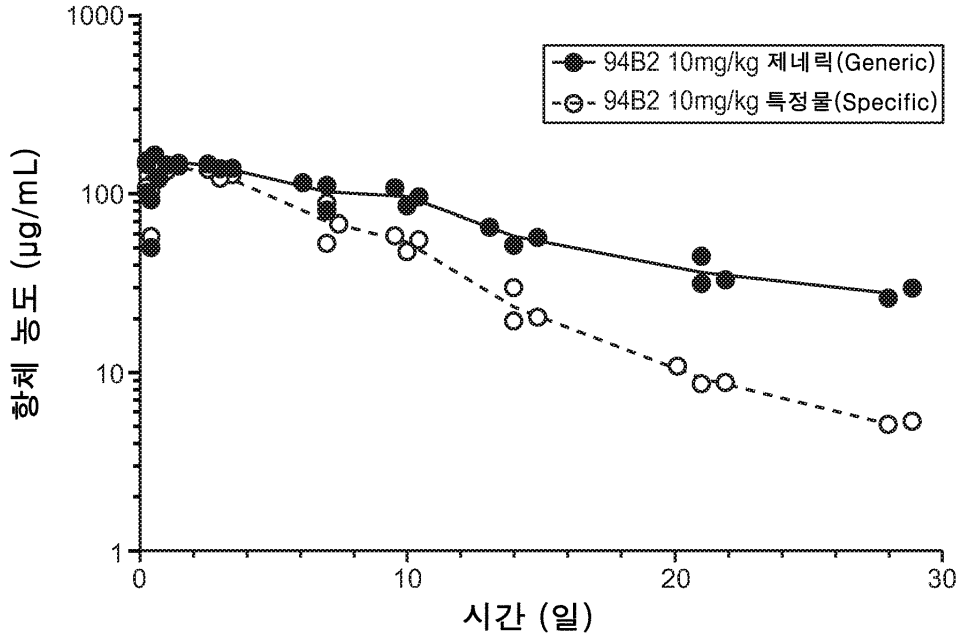

비히클
올리고-타우 + cont.-IgG
올리고-타우 + 37D3-hIgG1
올리고-타우 + 37D3-hIgG4
올리고-타우 + 37D3-hIgG1 [N297G]
- 미세교세포
+ 미세교세포

도면14

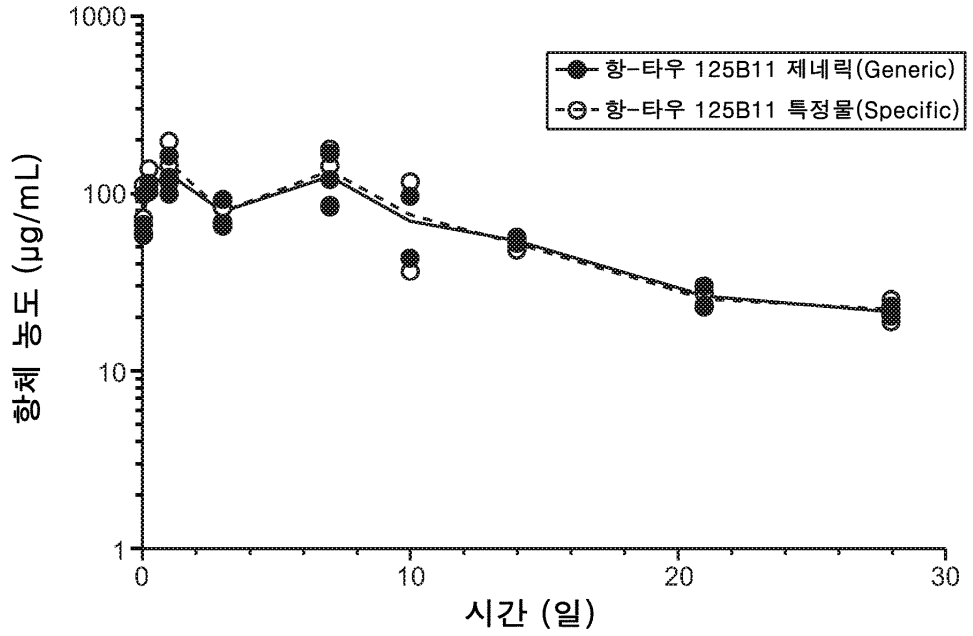

pTau 212/214 헤마 통합된 OD
200000
150000
100000
50000
0
투여 효과
p<0.0001
투여 효과
p<0.0011
gp120 - 30mg/kg
37D3 - 3mg/kg
37D3 - 10mg/kg
37D3 - 30mg/kg
37D3 DANG - 3mg/kg
37D3 DANG - 10mg/kg
37D3 DANG - 30mg/kg


천연 타우 위치 2
37D3 에피토프 (2-24)
PRO364486.HU 1 MHHHHHHGENLYFQGSAEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQ 50
PRO378546.CYNO 1 MHHHHHHGENLYFQGSAEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRKDQEGYTMLQDQ 50
PRO364486.HU 51 EGDTDAGLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAP 100
PRO378546.CYNO 51 EGDTDAGLKESPLQTPAEDGSEELGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDERAP 100
PRO364486.HU 101 GKQAAAQPHTEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGT 150
PRO378546.CYNO 101 GEQAAAQPHMEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGT 150
PRO364486.HU 151 GSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSS 200
PRO378546.CYNO 151 GSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSS 200
PRO364486.HU 201 GEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPPKS 250
PRO378546.CYNO 201 GEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPAREPKKVAVVRTPPKS 250
PRO364486.HU 251 PSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLS 300
PRO378546.CYNO 251 PSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLS 300
PRO364486.HU 301 NVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGG 350
PRO378546.CYNO 301 NVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGG 350
PRO364486.HU 351 QVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAK 400
PRO378546.CYNO 351 QVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAK 400
PRO364486.HU 401 TDHGAEIVYKSPVVSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSAS 450
PRO378546.CYNO 401 TDHGAEIVYKSPVVSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSAS 450
PRO364486.HU 451 LAKQGL 456 서열 번호: 1
PRO378546.CYNO 451 LAKQGL 456 서열 번호: 3

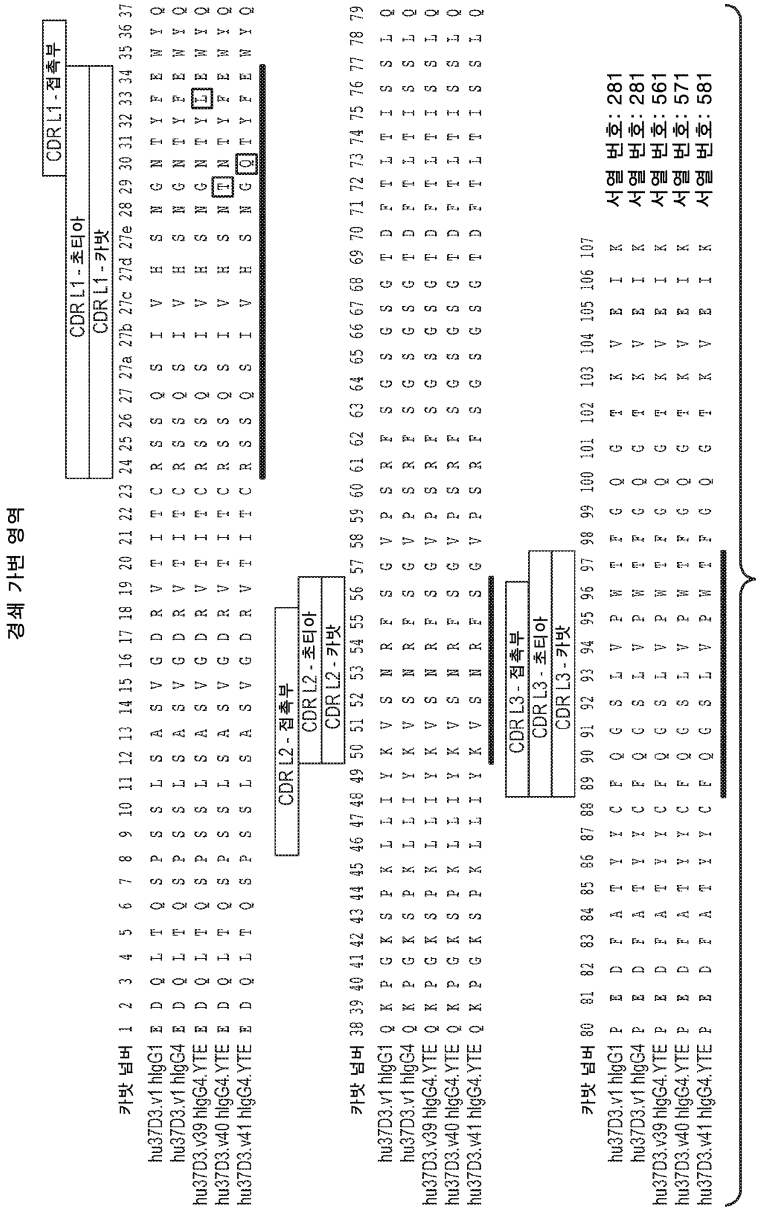
도면16


94B2 10mg/kg 제네릭(Generic)
94B2 10mg/kg 특정물(Specific)
항체 농도 (μg/mL)
1000
100
10
1
0
10
20
30
시간 (일)

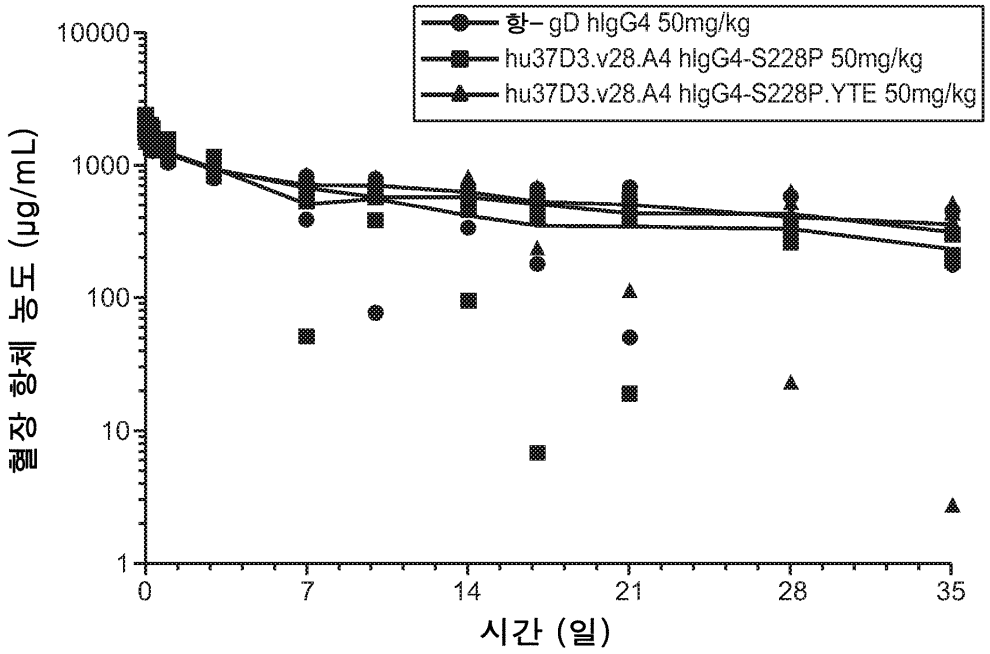
도면17


항-타우 125B11 제네릭(Generic)
항-타우 125B11 특정물(Specific)
항체 농도 (μg/mL)
1000
100
10
1
0
10
20
30
시간 (일)

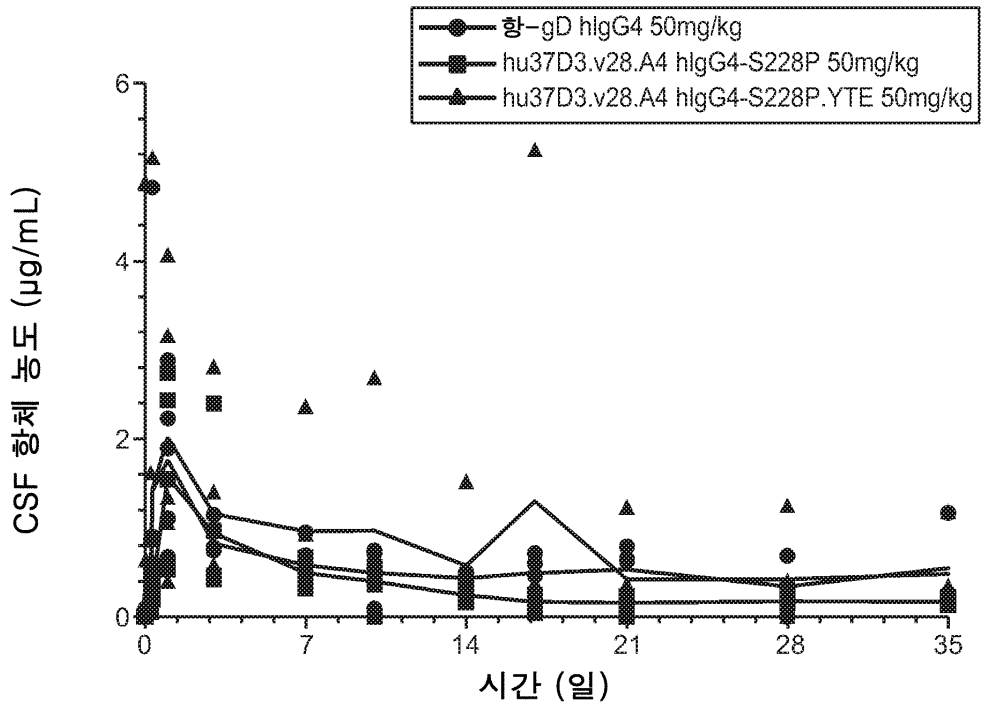
도면18


경쇄 가변 영역
CDR L1 - 접촉부
CDR L1 - 초티아
CDR L1 - 카밧
CDR L2 - 접촉부
CDR L2 - 초티아
CDR L2 - 카밧
CDR L3 - 접촉부
CDR L3 - 초티아
CDR L3 - 카밧
서열 번호: 281
서열 번호: 281
서열 번호: 561
서열 번호: 571
서열 번호: 581

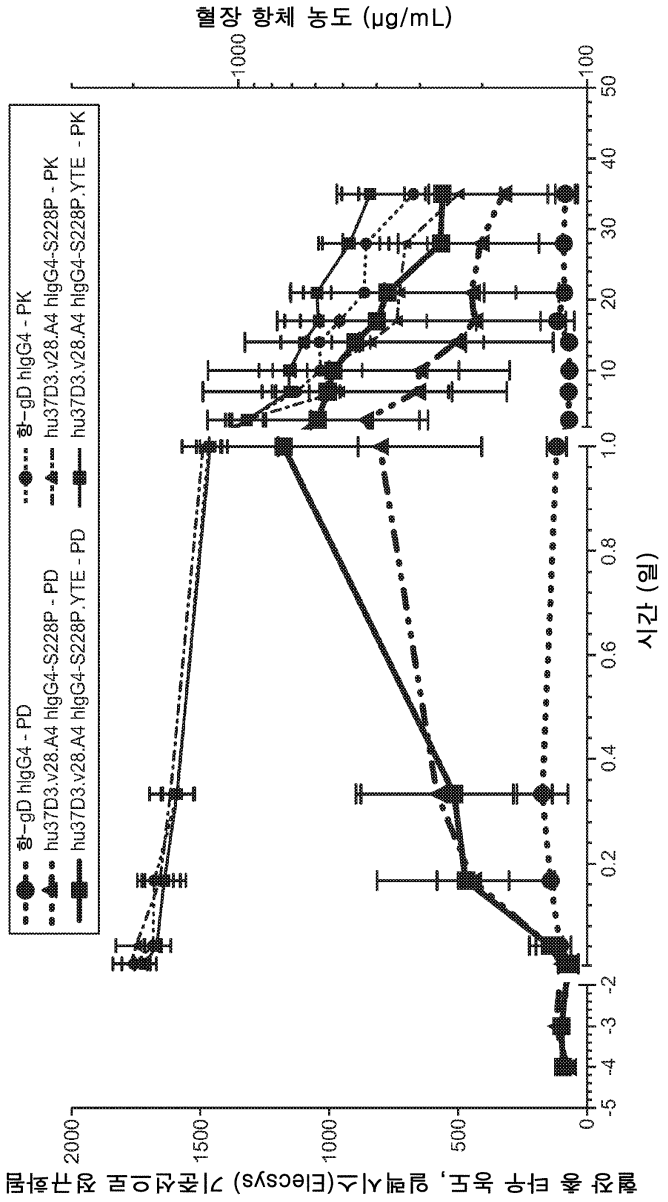
도면19a


항-gD hIgG4 50mg/kg
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P 50mg/kg
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 50mg/kg
혈장 항체 농도 (μg/mL)
10000
1000
100
10
1
0
7
14
21
28
35
시간 (일)

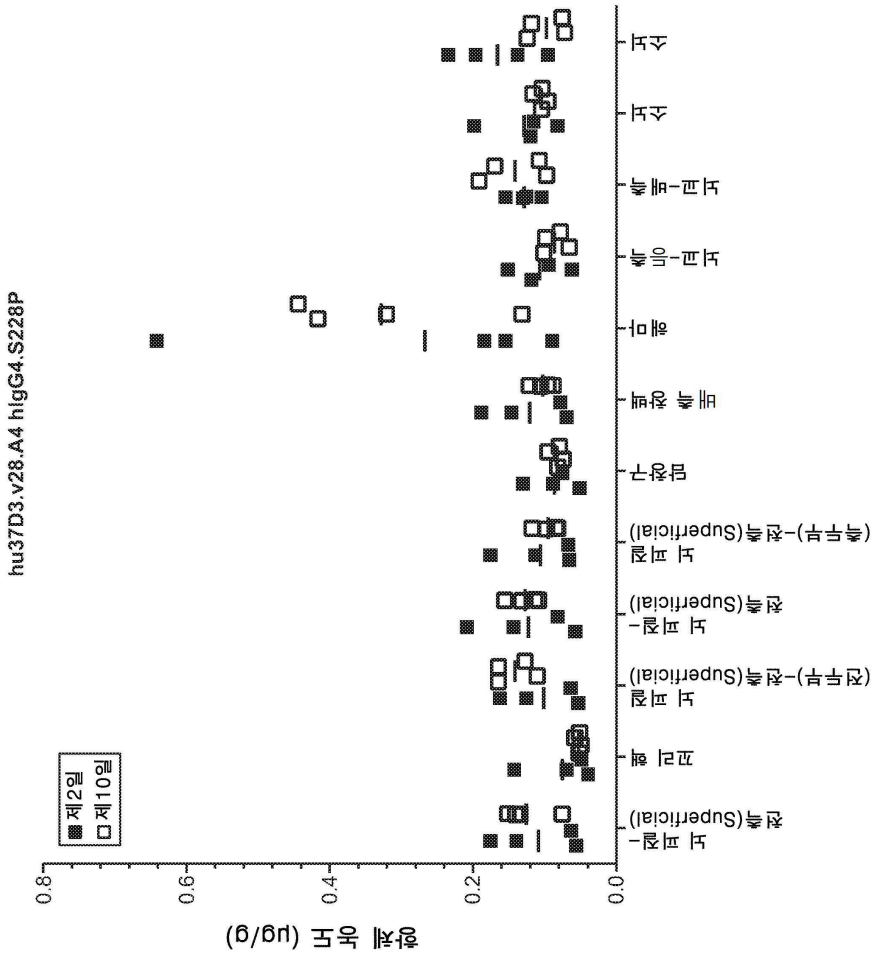
도면19b


항-gD hIgG4 50mg/kg
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P 50mg/kg
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 50mg/kg
CSF 항체 농도 (μg/mL)
6
4
2
0
0
7
14
21
28
35
시간 (일)

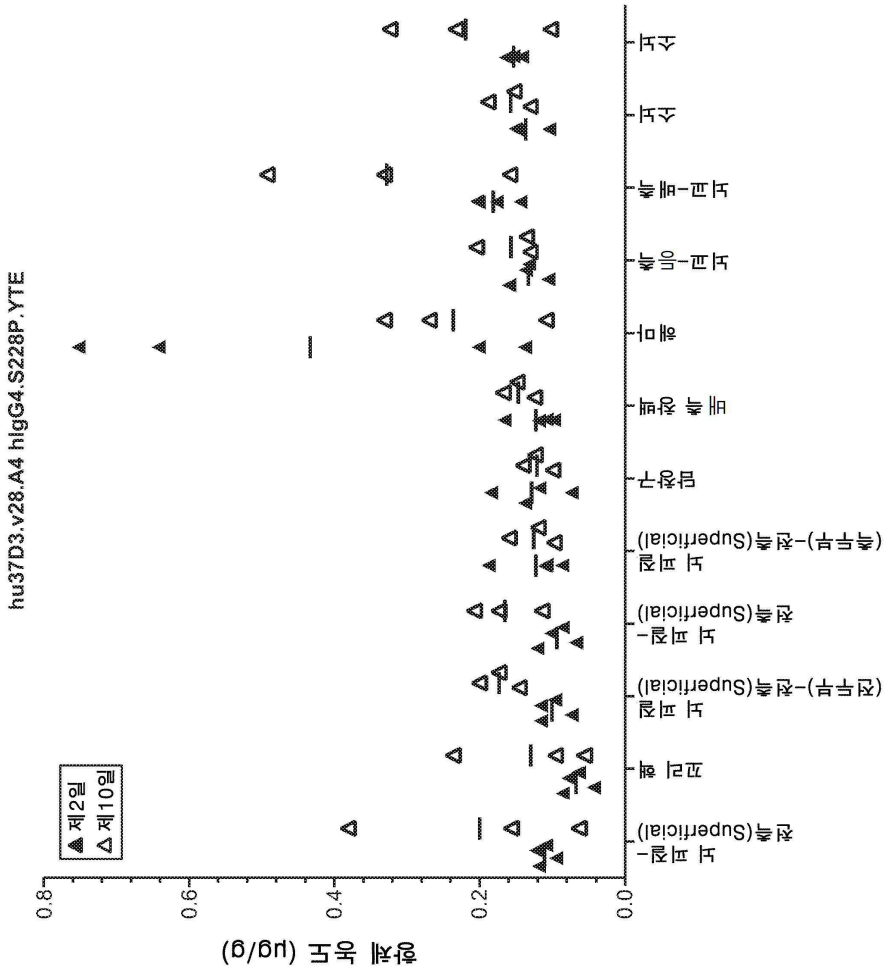
도면20


혈장 항체 농도 (μg/mL)
1000
100
50
40
30
20
10
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
-2
-3
-4
-5
0
500
1000
1500
2000
시간 (일)
항-gD hIgG4 - PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P - PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - PD
항-gD hIgG4 - PK
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P - PK
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - PK
혈장 총 타우 농도, 일렉시스(Elecsys) 기준선으로 정규화됨

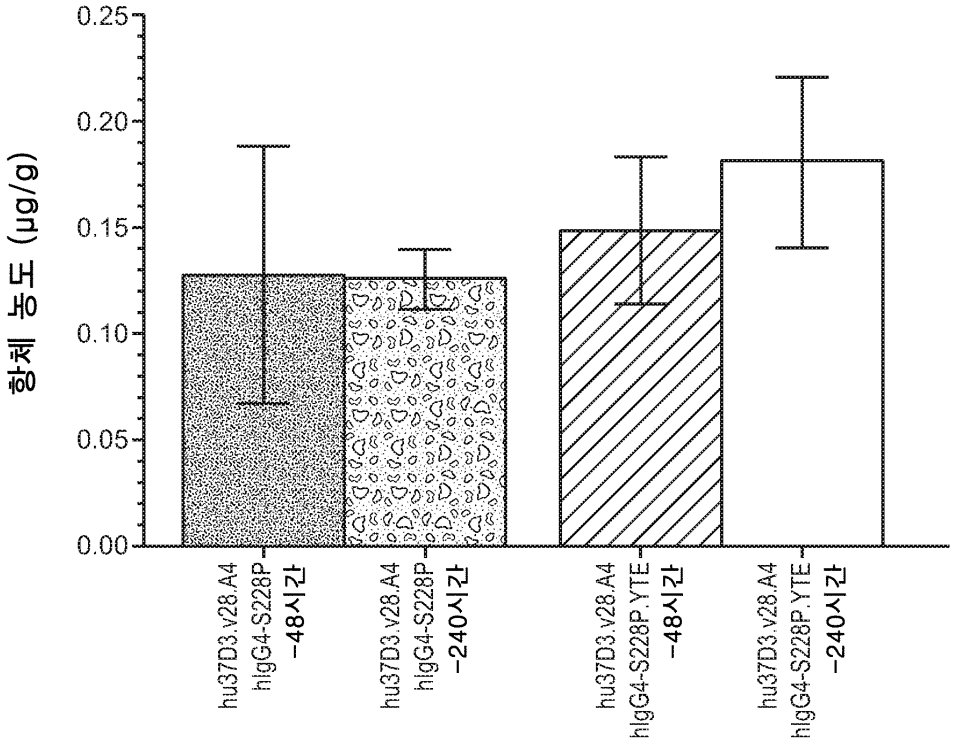
도면21a


hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P
제2일
제10일
항체 농도 (μg/g)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
뇌 피질-전측(Superficial)
꼬리 핵
뇌 피질-(전두부)-전측(Superficial)
뇌 피질-전측(Superficial)
뇌 피질-(측두부)-전측(Superficial)
담창구
배측 창백
해마
뇌교-등측
뇌교-배측
소뇌
소뇌
소뇌

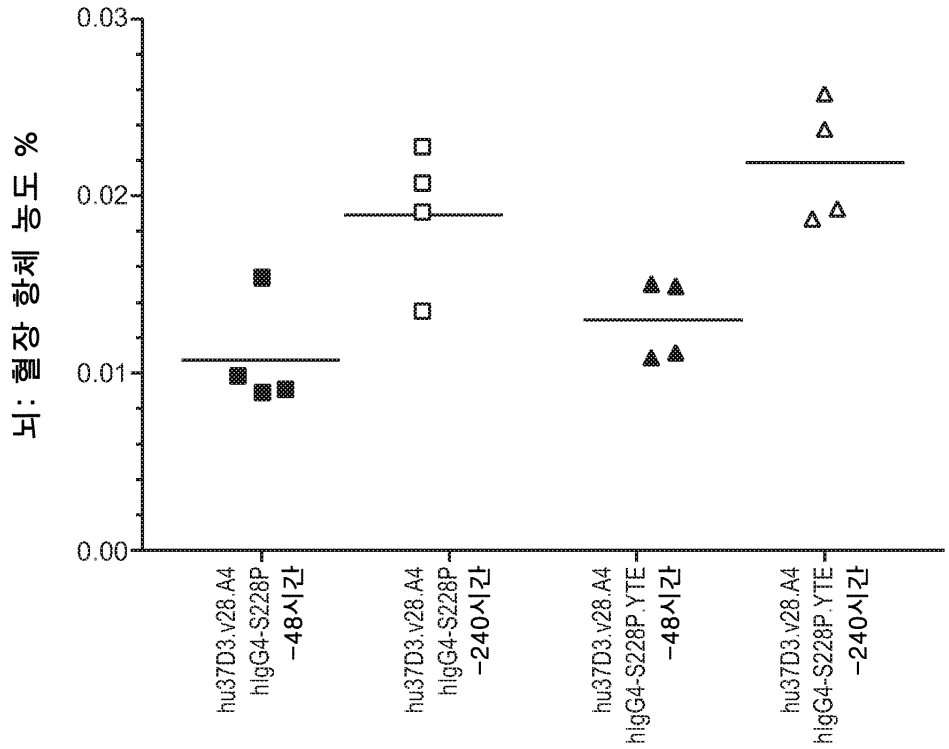
도면21b


hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE
▲제2일
△제10일
항체 농도 (μg/g)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
뇌 피질-전측(Superficial)
피리 형
뇌 피질(전두부)-전측(Superficial)
뇌 피질-전측(Superficial)
뇌 피질(측두부)-전측(Superficial)
담창구
뇌 척 장액
해마
뇌교-등측
뇌교-배측
소뇌
소뇌

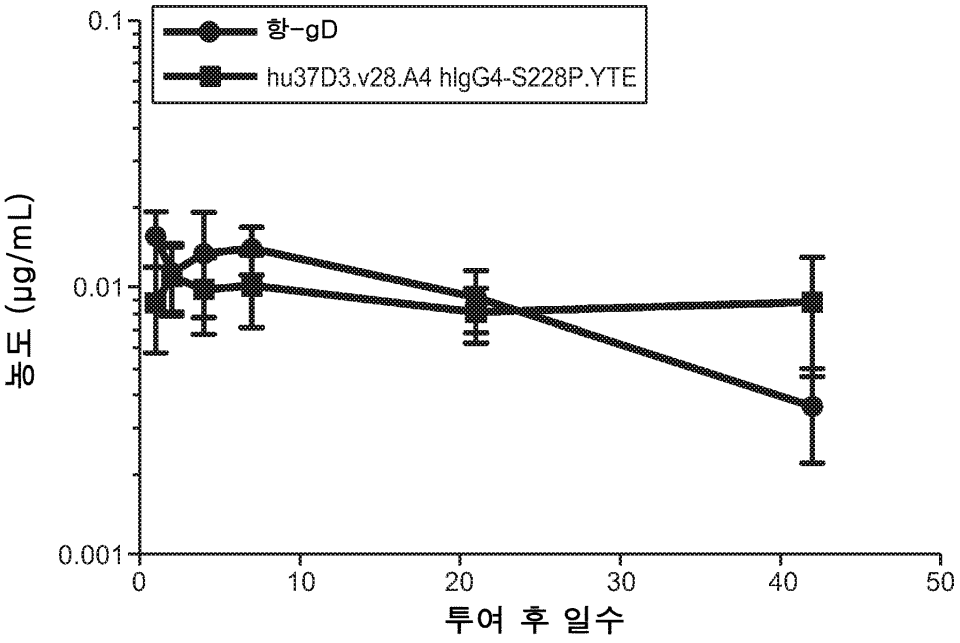
도면21c


항체 농도 (μg/g)
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P -48시간
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P -240시간
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE -48시간
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE -240시간

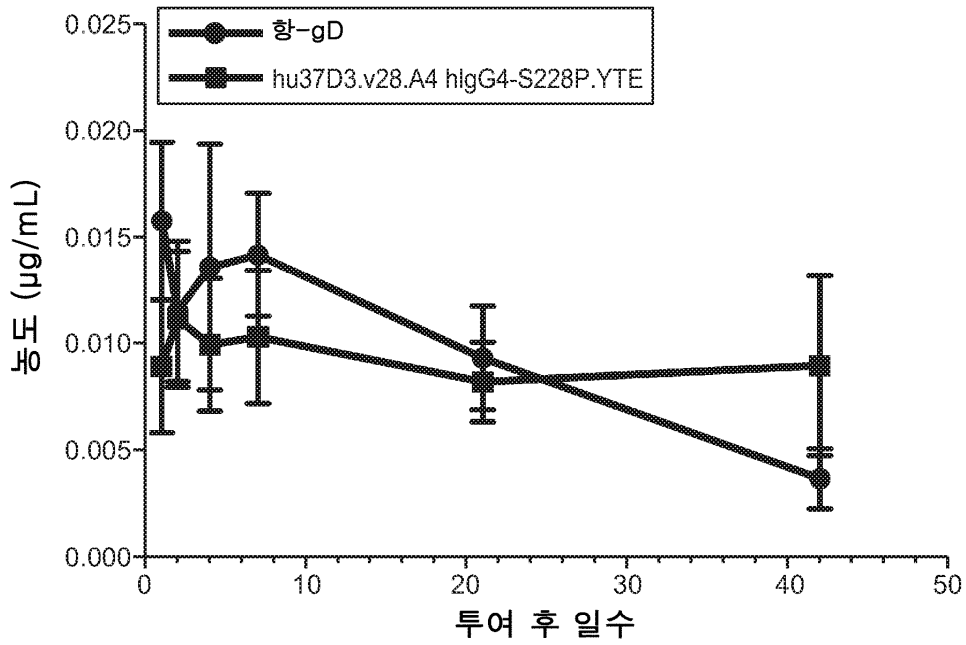
도면21d


0.03
0.02
0.01
0.00
뇌: 혈장 항체 농도 %
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P -48시간
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P -240시간
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE -48시간
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE -240시간

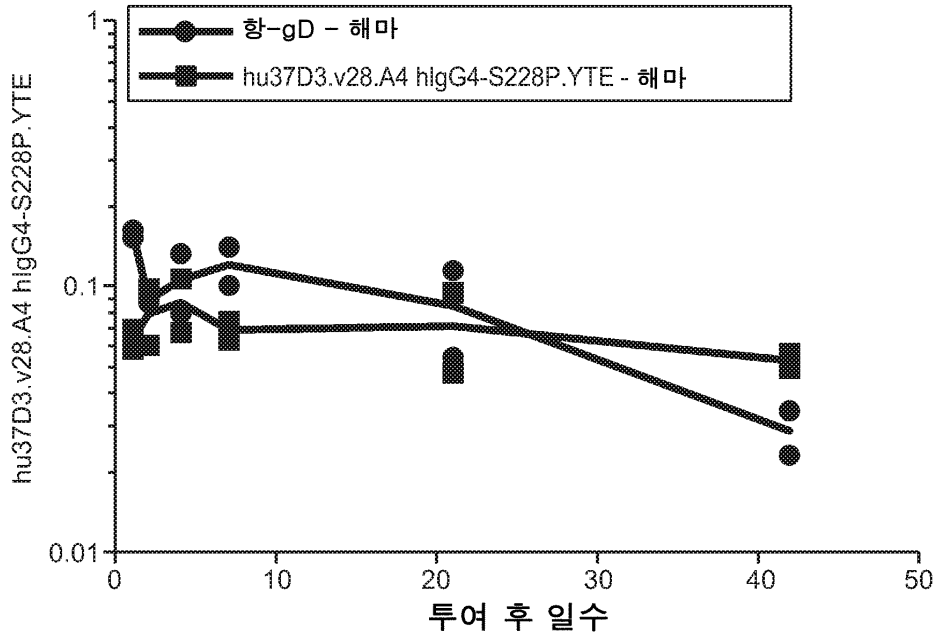
도면22a


0.1
0.01
0.001
농도 (μg/mL)
항-gD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
0
10
20
30
40
50
투여 후 일수

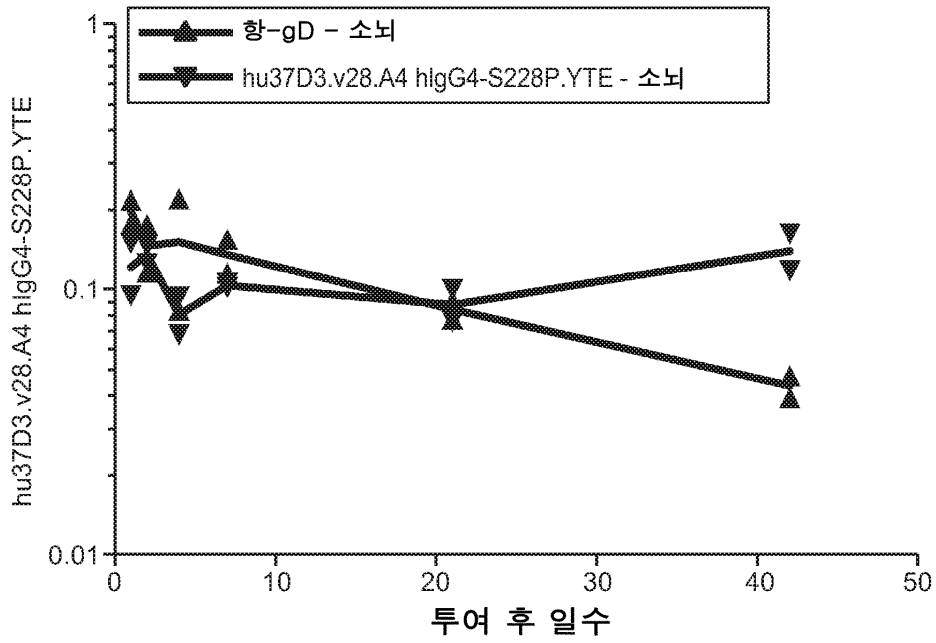
도면22b


항-gD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
농도 (μg/mL)
0
10
20
30
40
50
투여 후 일수

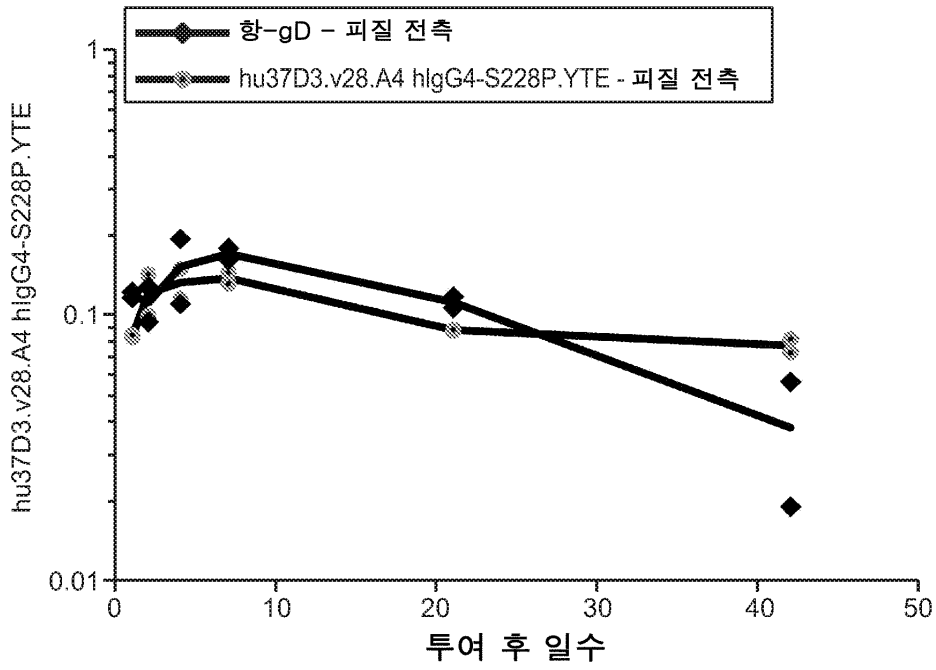
도면23a


항-gD - 해마
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - 해마
1
0.1
0.01
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
0
10
20
30
40
50
투여 후 일수

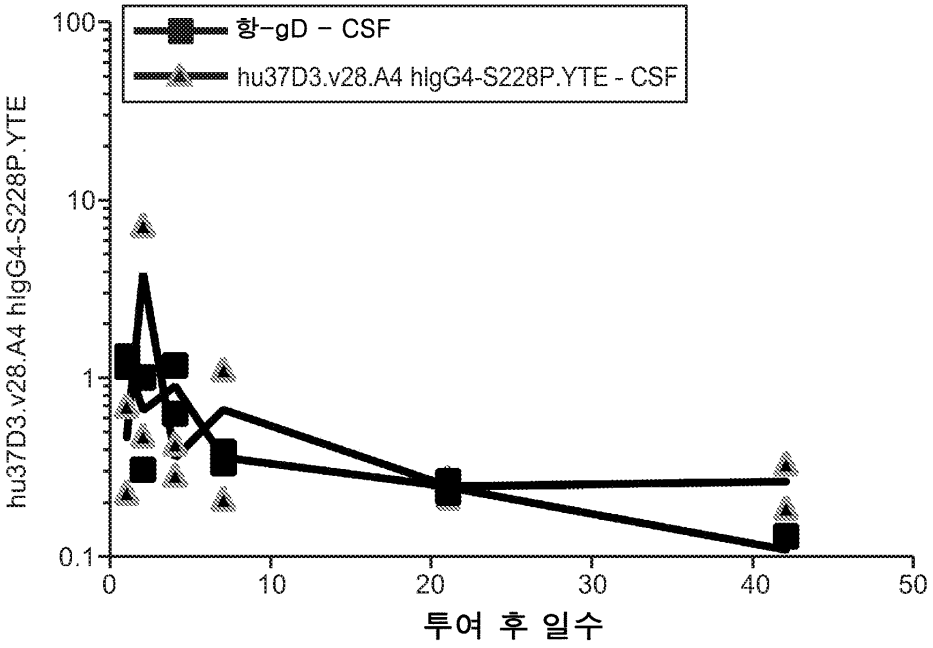
도면23b


항-gD - 소뇌
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - 소뇌
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
1
0.1
0.01
0
10
20
30
40
50
투여 후 일수

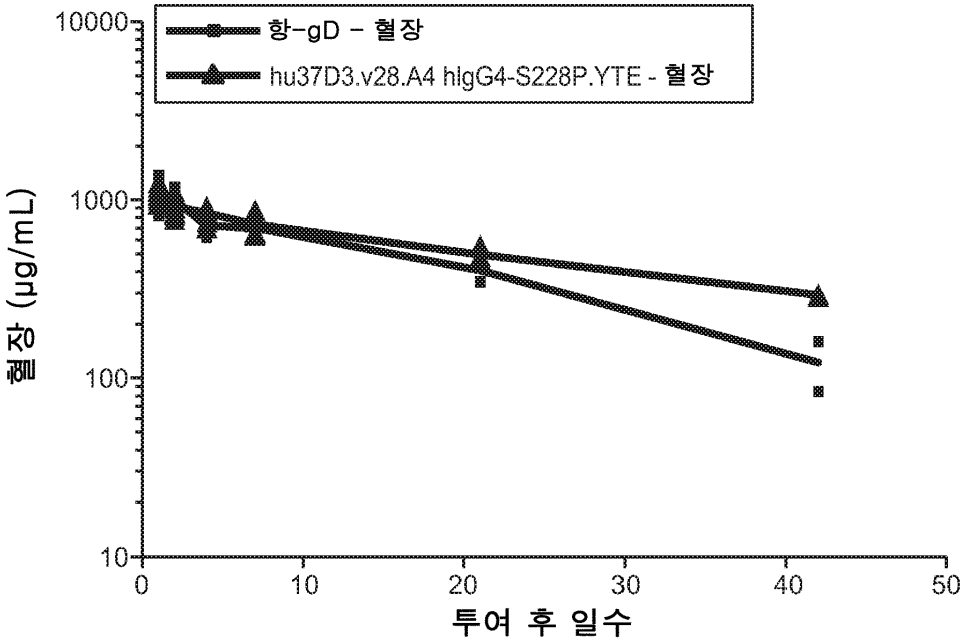
도면23c


항-gD - 피질 전측
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - 피질 전측
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
1
0.1
0.01
0
10
20
30
40
50
투여 후 일수

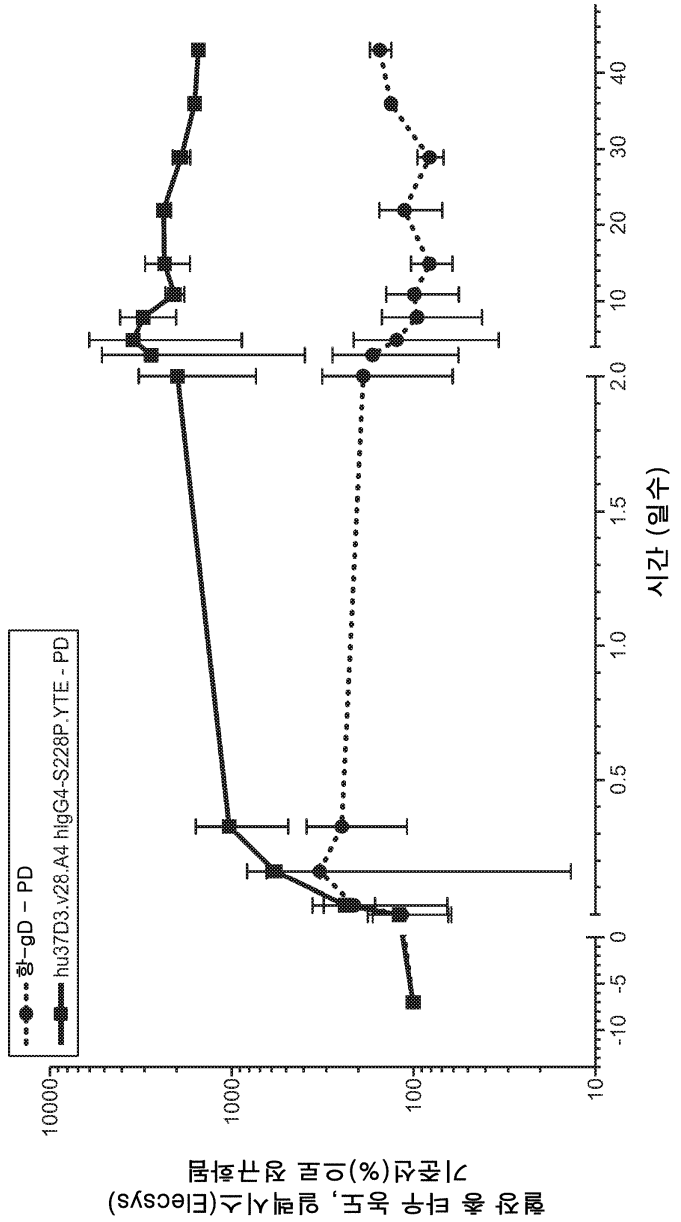
도면23d


항-gD - CSF
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - CSF
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
100
10
1
0.1
0
10
20
30
40
50
투여 후 일수

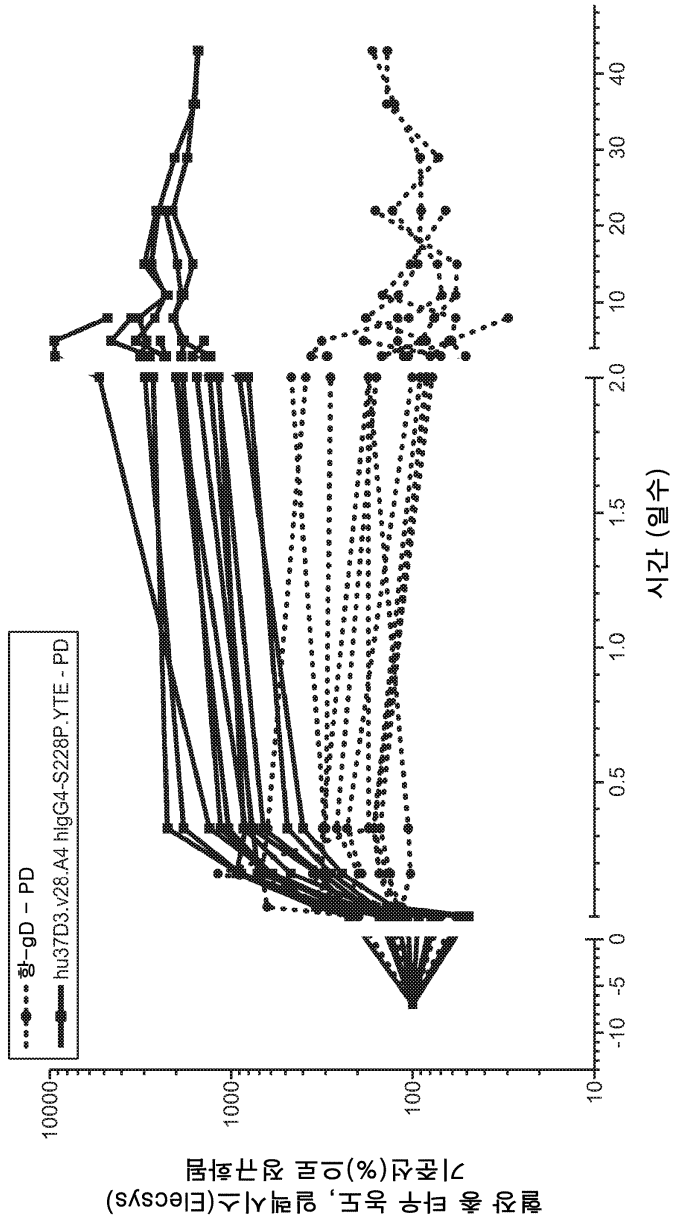
도면23e


항-gD - 혈장
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - 혈장
혈장 (μg/mL)
10000
1000
100
10
0
10
20
30
40
50
투여 후 일수

도면24a


혈장 총 타우 농도, 일렉시스(Elecsys)
기준선(%)으로 정규화됨
10000
1000
100
10
-10
-5
0
0.5
1.0
1.5
2.0
10
20
30
40
시간 (일수)
항-gD – PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - PD

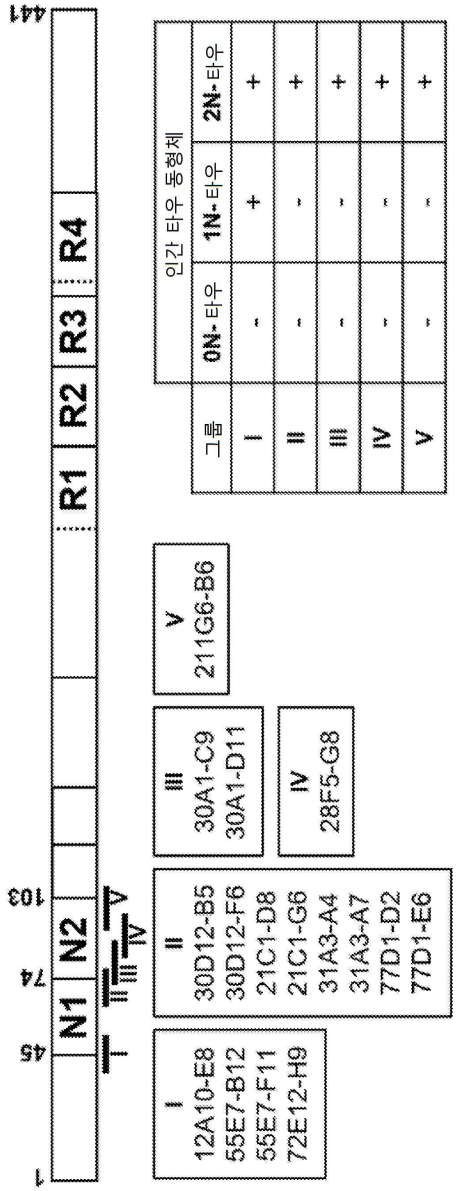
도면24b


혈장 총 타우 농도, 일렉시스(Elecsys)
기준선(%)으로 정규화됨
10000
1000
100
10
-10
-5
0
0.5
1.0
1.5
2.0
10
20
30
40
시간 (일수)
항-gD – PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - PD

도면25

항체	타우 동형체 선택성	사용된 백신
12A10-E8	1N- 및 2N-타우	올리고 타우 백신
55E7-B12	1N- 및 2N-타우	올리고 타우 백신
55E7-F11	1N- 및 2N-타우	올리고 타우 백신
72E12-H9	1N- 및 2N-타우	올리고 타우 백신
30D12-B5	2N-타우	올리고 타우 백신
30D12-F6	2N-타우	올리고 타우 백신
21C1-D8	2N-타우	올리고 타우 백신
21C1-G6	2N-타우	올리고 타우 백신
31A3-A4	2N-타우	올리고 타우 백신
31A3-A7	2N-타우	올리고 타우 백신
77D1-D2	2N-타우	올리고 타우 백신
77D1-E6	2N-타우	올리고 타우 백신
30A1-C9	2N-타우	올리고 타우 백신
30A1-D11	2N-타우	올리고 타우 백신
28F5-G8	2N-타우	올리고 타우 백신
211G6-B6	2N-타우	타우 리포좀성 백신

도면26



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AC IMMUNE SA

GENENTECH, INC.

<120> ANTI-TAU ANTIBODIES AND METHODS OF USE

<130> 01147-0008-00PCT

<150> US 62/431,183

<151> 2016-12-07

<160> 698

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 456

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Human Tau sequence

<400> 1

Met His His His His His His Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser
1 5 10 15

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr

20 25 30

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln
35 40 45

Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln
50 55 60

Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp
65 70 75 80

Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val Asp

85 90 95

Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu Ile
100 105 110

Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser
115 120 125

Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val Ser
130 135 140

Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala

145 150 155 160

Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly
165 170 175

Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro
180 185 190

Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp

195 200 205

Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg

210 215 220

Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys

225 230 235 240

Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser

245 250 255

Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys

260 265 270

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

275 280 285

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser

290 295 300

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys

325 330 335

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val

340 345 350

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

355 360 365

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys

370 375 380

Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys

385 390 395 400

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly

405 410 415

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

420 425 430

Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser

435 440 445

Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu

450 455

<210> 2

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Human Tau epitope (2-24)

<400> 2

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr

1 5 10 15

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys

20

<210> 3

<211> 456

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<220><221> misc_feature

<223> Cynomolgus monkey Tau sequence

<400> 3

Met His His His His His His Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser

1 5 10 15

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Asp Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr

20 25 30

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Glu Gly Tyr Thr Met Leu Gln

35 40 45

Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln

50 55 60

Thr Pro Ala Glu Asp Gly Ser Glu Glu Leu Gly Ser Glu Thr Ser Asp

65 70 75 80

Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val Asp

85 90 95

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

145 150 155 160
Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly
165 170 175
Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro
180 185 190
Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp
195 200 205
Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg

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

275 280 285
Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
290 295 300
Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320
Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys
325 330 335
Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val

340 345 350

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

355 360 365

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys

370 375 380

Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys

385 390 395 400

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly

405 410 415

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

420 425 430

Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser

435 440 445

Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu

450 455

<210> 4

<211> 23

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<220><221> misc_feature

<223> Cynomolgus monkey Tau epitope (2-24)

<400> 4

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Asp Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr

1 5 10 15

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys

20

<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

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9 heavy chain variable region (VH)

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 11

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9 light chain variable region (VL)

<400

> 11

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9 HVR-H1

<400> 12

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9 HVR-H2

<400> 13

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

1 5 10 15

Gly

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9 HVR-H3

<400> 14

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9 HVR-L1

<400> 15

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9 HVR-L2

<400> 16

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9 HVR-L3

<400

> 17

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 18

<400> 18

000

<210> 19

<400> 19

000

<210> 20

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9b heavy chain variable region (VH)

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 21

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9b light chain variable region (VL)

<400> 21

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

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

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9b HVR-H1

<400> 22

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9b HVR-H2

<400> 23

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

1 5 10 15

Gly

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9b HVR-H3

<400> 24

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9b HVR-L1

<400> 25

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9b HVR-L2

<400> 26

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 37D3-H9b HVR-L3

<400> 27

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 28

<400> 28

000

<210> 29

<400> 29

000

<210> 30

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11E10-B8 heavy chain variable region (VH)

<400> 30

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

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

<210> 31

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: 11E10-B8 light chain variable region (VL)

<400> 31

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11E10-B8 HVR-H1

<400> 32

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 33

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11E10-B8 HVR-H2

<400> 33

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

1 5 10 15

Gly

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11E10-B8 HVR-H3

<400> 34

Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11E10-B8 HVR-L1

<400> 35

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

1 5 10 15

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11E10-B8 HVR-L2

<400> 36

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 11E10-B8 HVR-L3

<400> 37

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 38

<400> 38

000

<210> 39

<400> 39

000

<210> 40

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 54C1-H11 and 61E7-C4 heavy chain variable region (VH)

<400> 40

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

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Asp Trp Val
35 40 45

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

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

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

85 90 95

Ala Ser Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 54C1-H11 and 61E7-C4 light chain variable region (VL)

<400> 41

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 42

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 54C1-H11 and 61E7-C4 HVR-H1

<400> 42

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 43

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic: 54C1-H11 and 61E7-C4 HVR-H2

<400> 43

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Asn Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 54C1-H11 and 61E7-C4 HVR-H3

<400> 44

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 45

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 54C1-H11 and 61E7-C4 HVR-L1

<400> 45

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

1 5 10 15

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 54C1-H11 and 61E7-C4 HVR-L2

<400> 46

Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 54C1-H11 and 61E7-C4 HVR-L3

<400> 47

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 48

<400> 48

000

<210> 49

<400> 49

000

<210> 50

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3A4-H4 heavy chain variable region (VH)

<400> 50

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

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

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 51

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3A4-H4 light chain variable region (VL)

<400> 51

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

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

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

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

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

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

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

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3A4-H4 HVR-H1

<400> 52

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 53

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3A4-H4 HVR-H2

<400> 53

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

1 5 10 15

Gly

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3A4-H4 HVR-H3

<400> 54

Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 55

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3A4-H4 HVR-L1

<400> 55

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

1 5 10 15

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3A4-H4 HVR-L2

<400> 56

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3A4-H4 HVR-L3

<400> 57

Phe Gln Gly Thr Leu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 58

<400> 58

000

<210> 59

<400> 59

000

<210> 60

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H6-F7 heavy chain variable region (VH)

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Pro Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 61

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H6-F7 light chain variable region (VL)

<400

> 61

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

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

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H6-F7 HVR-H1

<400> 62

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H6-F7 HVR-H2

<400> 63

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

1 5 10 15

Gly

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H6-F7 HVR-H3

<400> 64

Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 65

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H6-F7 HVR-L1

<400> 65

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

1 5 10 15

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H6-F7 HVR-L2

<400> 66

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H6-F7 HVR-L3

<400

> 67

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 68

<400> 68

000

<210> 69

<400> 69

000

<210> 70

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 94B2-C1 heavy chain variable region (VH)

<400> 70

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala

<210> 71

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 94B2-C1 light chain variable region (VL)

<400> 71

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

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

<210> 72

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 94B2-C1 HVR-H1

<400> 72

Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 94B2-C1 HVR-H2

<400> 73

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

1 5 10 15

Gly

<210> 74

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 94B2-C1 HVR-H3

<400> 74

Gln Gly Ala Tyr

1

<210> 75

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 94B2-C1 HVR-L1

<400> 75

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 76

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 94B2-C1 HVR-L2

<400> 76

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 94B2-C1 HVR-L3

<400> 77

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 78

<400> 78

000

<210> 79

<400> 79

000

<210> 80

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 125B11-H3 heavy chain variable region (VH)

<400> 80

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 81

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 125B11-H3 light chain variable region (VL)

<400> 81

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Met Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 125B11-H3 HVR-H1

<400> 82

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 83

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 125B11-H3 HVR-H2

<400> 83

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 84

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 125B11-H3 HVR-H3

<400> 84

Gly Thr Thr Tyr

1

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 125B11-H3 HVR-L1

<400> 85

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 125B11-H3 HVR-L2

<400> 86

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr

1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 125B11-H3 HVR-L3

<400> 87

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 88

<400> 88

000

<210> 89

<400> 89

000

<210> 90

<211> 115

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 113F5-F7 heavy chain variable region (VH)

<400> 90

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

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

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 91

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 113F5-F7 light chain variable region (VL)

<400> 91

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 113F5-F7 HVR-H1

<400> 92

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 93

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 113F5-F7 HVR-H2

<400> 93

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 94

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 113F5-F7 HVR-H3

<400> 94

Gly Thr Ser Tyr

1

<210> 95

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 113F5-F7 HVR-L1

<400> 95

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 113F5-F7 HVR-L2

<400> 96

Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser

1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic: 113F5-F7 HVR-L3

<400> 97

Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 98

<400> 98

000

<210> 99

<400> 99

000

<210> 100

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-B11 heavy chain variable region (VH)

<400> 100

Glu Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

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

85 90 95
Asn Ala Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-B11 light chain variable region (VL)

<400> 101

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

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

<210> 102

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-B11 HVR-H1

<400> 102

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-B11 HVR-H2

<400> 103

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-B11 HVR-H3

<400> 104

Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 105

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-B11 HVR-L1

<400> 105

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-B11 HVR-L2

<400> 106

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-B11 HVR-L3

<400> 107

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 108

<400> 108

000

<210> 109

<400> 109

000

<210

> 110

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-C8 heavy chain variable region (VH)

<400> 110

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

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 111

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-C8 light chain variable region (VL)

<400> 111

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

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

100 105 110

<210> 112

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-C8 HVR-H1

<400> 112

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-C8 HVR-H2

<400> 113

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 114

<211

> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-C8 HVR-H3

<400> 114

Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 115

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-C8 HVR-L1

<400> 115

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-C8 HVR-L2

<400> 116

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 26C1-C8 HVR-L3

<400> 117

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 118

<400> 118

000

<210> 119

<400> 119

000

<210> 120

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 30G1-B2 heavy chain variable region (VH)

<400

> 120

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

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

Glu Met Tyr Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ile Arg Gln Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 121

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: 30G1-B2 light chain variable region (VL)

<400> 121

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

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

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

<210> 122

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 30G1-B2 HVR-H1

<400> 122

Asp Tyr Glu Met Tyr
1 5

<210> 123

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 30G1-B2 HVR-H2

<400> 123

Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 30G1-B2 HVR-H3

<400> 124

Gln Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr

1 5

<210> 125

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 30G1-B2 HVR-L1

<400> 125

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 30G1-B2 HVR-L2

<400> 126

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 30G1-B2 HVR-L3

<400> 127

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 128

<400> 128

000

<210> 129

<400> 129

000

<210> 130

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 66F5-A1 heavy chain variable region (VH)

<400> 130

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

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

20 25 30

Glu Met Asn Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

85 90 95

Ser Gly Pro His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 131

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 66F5-A1 light chain variable region (VL)

<400> 131

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

20 25 30
Ser Thr 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 Glu 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 Gln Gln

85 90 95
His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 132
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 66F5-A1 HVR-H1
<400> 132
Asp Tyr Glu Met Asn
1 5
<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 66F5-A1 HVR-H2
<400> 133
Ala Ile Asp Pro Glu Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 134

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 66F5-A1 HVR-H3

<400> 134

Pro His Phe Asp Tyr

1 5

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 66F5-A1 HVR-L1

<400> 135

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210

> 136

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 66F5-A1 HVR-L2

<400> 136

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 66F5-A1 HVR-L3

<400> 137

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 138

<400> 138

000

<210> 139

<400> 139

000

<210> 140

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic: 123E9-A1 heavy chain variable region (VH)

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Ala Gly Phe Gly Asp Ser Phe Ser Phe Trp Gly Leu Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 141

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 123E9-A1 light chain variable region (VL)

<400> 141

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 142

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 123E9-A1 HVR-H1

<400> 142

Asp Tyr Tyr Met Lys
1 5

<210> 143

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 123E9-A1 HVR-H2

<400> 143

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

1 5 10 15

Gly

<210> 144

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 123E9-A1 HVR-H3

<400> 144

Ser Ala Gly Phe Gly Asp Ser Phe Ser Phe

1 5 10

<210> 145

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 123E9-A1 HVR-L1

<400> 145

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

1 5 10 15

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 123E9-A1 HVR-L2

<400> 146

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 123E9-A1 HVR-L3

<400> 147

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 148

<400> 148

000

<210> 149

<400> 149

000

<210> 150

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 15C6-A7 heavy chain variable region (VH)

<400> 150

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Leu Asp Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 151

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 15C6-A7 light chain variable region (VL)

<400> 151

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 152

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 15C6-A7 HVR-H1

<400> 152

Asp Tyr Tyr Met Lys

1 5

<210> 153

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 15C6-A7 HVR-H2

<400> 153

Asp Leu Asp Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 15C6-A7 HVR-H3

<400> 154

Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 155

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 15C6-A7 HVR-L1

<400> 155

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

1 5 10 15

<210> 156

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 15C6-A7 HVR-L2

<400> 156

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 15C6-A7 HVR-L3

<400> 157

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 158

<400> 158

000

<210> 159

<400> 159

000

<210> 160

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19F8-B1 heavy chain variable region (VH)

<400> 160

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

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

Ala Arg Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 161

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19F8-B1 light chain variable region (VL)

<400> 161

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Phe Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 162

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19F8-B1 HVR-H1

<400> 162

Asp Tyr Tyr Met Lys

1 5

<210> 163

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19F8-B1 HVR-H2

<400> 163

Asp Leu Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Leu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 164

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19F8-B1 HVR-H3

<400> 164

Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 165

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19F8-B1 HVR-L1

<400> 165

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

1 5 10 15

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19F8-B1 HVR-L2

<400> 166

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19F8-B1 HVR-L3

<400> 167

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 168

<400> 168

000

<210> 169

<400> 169

000

<210> 170

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: 24A11-D5 heavy chain variable region (VH)

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 171

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24A11-D5 light chain variable region (VL)

<400> 171

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

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

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

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

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

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

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

<210> 172

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24A11-D5 HVR-H1

<400> 172

Asp Tyr Tyr Met Lys
1 5

<210> 173

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24A11-D5 HVR-H2

<400> 173

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

1 5 10 15

Gly

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24A11-D5 HVR-H3

<400> 174

Ser Gly Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 175

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24A11-D5 HVR-L1

<400> 175

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

1 5 10 15

<210> 176

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24A11-D5 HVR-L2

<400> 176

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 24A11-D5 HVR-L3

<400> 177

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 178

<400> 178

000

<210> 179

<400> 179

000

<210> 180

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 126F11-G11 heavy chain variable region (VH)

<400> 180

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

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

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

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

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Leu Asp Phe Ala Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 181

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 126F11-G11 light chain variable region (VL)

<400> 181

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

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

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

<210> 182

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 126F11-G11 HVR-H1

<400> 182

Asp Asp Tyr Met His
1 5

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 126F11-G11 HVR-H2

<400> 183

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

1 5 10 15

Gly

<210> 184

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 126F11-G11 HVR-H3

<400> 184

Phe Ala Tyr Gly Tyr

1 5

<210> 185

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 126F11-G11 HVR-L1

<400> 185

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

1 5 10 15

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 126F11-G11 HVR-L2

<400> 186

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 126F11-G11 HVR-L3

<400> 187

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Ala
1 5

<210> 188

<400> 188

000

<210> 189

<400> 189

000

<210> 190

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 89F4-A1 heavy chain variable region (VH)

<400> 190

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Val Ser Gly Gly Asn Tyr Val Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 191

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 89F4-A1 light chain variable region (VL)

<400> 191

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 192

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 89F4-A1 HVR-H1

<400> 192

Thr Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 193

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 89F4-A1 HVR-H2

<400> 193

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

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 194

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 89F4-A1 HVR-H3

<400> 194

Gly Gly Asn Tyr Val Pro Phe Ala Tyr

1 5

<210> 195

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 89F4-A1 HVR-L1

<400> 195

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

1 5 10 15

Ala

<210> 196

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 89F4-A1 HVR-L2

<400> 196

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 197

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 89F4-A1 HVR-L3

<400> 197

His Gln Tyr Leu Ser Ser Phe Thr

1 5

<210> 198

<400> 198

000

<210> 199

<400> 199

000

<210> 200

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 93A8-D2 heavy chain variable region (VH)

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Val Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Asn Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Glu Gly Gly Thr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Ser

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 201

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 93A8-D2 light chain variable region (VL)

<400> 201

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

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

<210> 202

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 93A8-D2 HVR-H1

<400> 202

Asp Tyr Tyr Val Asn
1 5

<210> 203

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 93A8-D2 HVR-H2

<400> 203

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

1 5 10 15

Asp

<210> 204

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 93A8-D2 HVR-H3

<400> 204

Glu Gly Gly Thr Gly Tyr

1 5

<210> 205

<211> 16

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 93A8-D2 HVR-L1

<400> 205

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 206

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 93A8-D2 HVR-L2

<400> 206

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 93A8-D2 HVR-L3

<400

> 207

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 208

<400> 208

000

<210> 209

<400> 209

000

<210> 210

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14F5-D9 heavy chain variable region (VH)

<400> 210

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ser Lys Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 211

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14F5-D9 light chain variable region (VL)

<400> 211

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

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

85 90 95
Thr Leu Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 212

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14F5-D9 HVR-H1

<400> 212

Asp Phe Tyr Met Glu
1 5

<210> 213

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14F5-D9 HVR-H2

<400> 213

Ala Ser Lys Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14F5-D9 HVR-H3

<400> 214

Asp Ala Leu Gly Thr Val Phe Ala Tyr

1 5

<210> 215

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14F5-D9 HVR-L1

<400> 215

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

1 5 10 15

<210> 216

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14F5-D9 HVR-L2

<400> 216

Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 217

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14F5-D9 HVR-L3

<400> 217

Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 218

<400> 218

000

<210> 219

<400> 219

000

<210> 220

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic: 73H6-B8 heavy chain variable region (VH)

<400> 220

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 Ile Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 221

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 73H6-B8 light chain variable region (VL)

<400> 221

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

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

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

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

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

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

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

<210> 222

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 73H6-B8 HVR-H1

<400> 222

Ser Tyr Gly Val His
1 5

<210> 223

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 73H6-B8 HVR-H2

<400> 223

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

1 5 10 15

<210> 224

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 73H6-B8 HVR-H3

<400> 224

Gln Gly Gly Phe Ile Thr Thr Ala Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 225

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 73H6-B8 HVR-L1

<400> 225

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 226

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 73H6-B8 HVR-L2

<400> 226

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 227

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 73H6-B8 HVR-L3

<400> 227

Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr

1 5

<210> 228

<400> 228

000

<210> 229

<400> 229

000

<210> 230

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 22G7-C9 heavy chain variable region (VH)

<400> 230

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Thr Ala Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 231

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 22G7-C9 light chain variable region (VL)

<400> 231

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

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

<210> 232

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 22G7-C9 HVR-H1

<400> 232

Asp Cys Ser Ile His

1 5

<210> 233

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 22G7-C9 HVR-H2

<400> 233

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

1 5 10 15

Gly

<210> 234

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 22G7-C9 HVR-H3

<400> 234

Ala Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 235

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 22G7-C9 HVR-L1

<400> 235

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser Ser Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 236

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 22G7-C9 HVR-L2

<400> 236

Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 22G7-C9 HVR-L3

<400> 237

Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 238

<400> 238

000

<210> 239

<400> 239

000

<210> 240

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11-C12 heavy chain variable region (VH)

<400> 240

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Val Ser Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115

<210> 241

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11-C12 light chain variable region (VL)

<400> 241

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr His Val Ile Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 242

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11-C12 HVR-H1

<400> 242

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 243

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11-C12 HVR-H2

<400> 243

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

1 5 10 15

Gly

<210> 244

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11-C12 HVR-H3

<400> 244

Gly Thr Val Ser Phe Pro Tyr

1 5

<210> 245

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11-C12 HVR-L1

<400> 245

Arg Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 246

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11-C12 HVR-L2

<400> 246

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 247

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 7A11-C12 HVR-L3

<400> 247

Ser Gln Ser Thr His Val Ile Phe Thr

1 5

<210> 248

<400> 248

000

<210> 249

<400> 249

000

<210> 250

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: 12A10-E8 heavy chain variable region (VH)

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 251

<211> 112

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 12A10-E8 light chain variable region (VL)
<400> 251

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

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

<210> 252
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 12A10-E8 HVR-H1
<400> 252

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 253
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 12A10-E8 HVR-H2

<400> 253

Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 254

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 12A10-E8 HVR-H3

<400> 254

Gly Gly Arg Pro Asp Tyr
1 5

<210> 255

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 12A10-E8 HVR-L1

<400> 255

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 256

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 1 2A10-E8 HVR-L2

<400> 256

Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 257

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 12A10-E8 HVR-L3

<400> 257

Leu Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 258

<400> 258

000

<210> 259

<400> 259

000

<210> 260

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 55E7-F11 heavy chain variable region (VH)

<400> 260

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

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

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Gly Tyr Phe Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 261

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 55E7-F11 light chain variable region (VL)

<400> 261

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

1 5 10 15

Lys Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 262

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 55E7-F11 HVR-H1

<400> 262

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 263

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 55E7-F11 HVR-H2

<400> 263

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 55E7-F11 HVR-H3

<400> 264

Tyr Phe Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 265

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 55E7-F11 HVR-L1

<400> 265

Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu His

1 5 10

<210> 266

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 55E7-F11 HVR-L2

<400> 266

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 267

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 55E7-F11 HVR-L3

<400> 267

Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 268

<400> 268

000

<210> 269

<400> 269

000

<210> 270

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 52F6-F11 heavy chain variable region (VH)

<400> 270

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Asn Arg Val Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 271

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 52F6-F11 light chain variable region (VL)

<400> 271

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Phe Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

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

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

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 272

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 52F6-F11 HVR-H1

<400> 272

His Tyr Trp Met His
1 5

<210> 273

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 52F6-F11 HVR-H2

<400> 273

Tyr Ile Tyr Pro Thr Asn Asp Tyr Thr Lys Tyr Asn Gln Asn Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 274

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 52F6-F11 HVR-H3

<400> 274

Ala Gly Asn Arg Val Phe Asp Phe

1 5

<210> 275

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 52F6-F11 HVR-L1

<400> 275

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

1 5 10

<210> 276

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic: 52F6-F11 HVR-L2

<400> 276

Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro

1 5

<210> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 52F6-F11 HVR-L3

<400> 277

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 heavy chain variable region (VH)

<400> 280

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 281

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 light chain variable region (VL)

<400> 281

Glu Asp 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 Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 282

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 HVR-H1

<400> 282

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 283

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 HVR-H2

<400> 283

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

1 5 10 15

Gly

<210> 284

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 HVR-H3

<400> 284

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 285

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 HVR-L1

<400> 285

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 286

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 HVR-L2

<400> 286

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 287

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 HVR-L3

<400> 287

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 288

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 IgG1 heavy chain

<400> 288

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

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

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg 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> 289

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 IgG1 light chain

<400> 289

Glu Asp 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 Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

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

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

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

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 290

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5 heavy chain variable region (VH)

<400> 290

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 291

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5 light chain variable region (VL)

<400> 291

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

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

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 292
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5 HVR-H1
<400> 292
Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 293
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5 HVR-H2
<400> 293
Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 294

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5 HVR-H3

<400> 294

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 295

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5 HVR-L1

<400> 295

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 296

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5 HVR-L2

<400> 296

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 297

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5 HVR-L3

<400> 297

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.v105 heavy chain variable region (VH)

<400> 300

Glu 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 Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

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

Ser

<210> 301

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.v105 light chain variable region (VL)

<400> 301

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

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

<210> 302
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu94B2.v105 HVR-H1
<400
> 302
Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 303
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu94B2.v105 HVR-H2
<400> 303
Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 304

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.v105 HVR-H3

<400> 304

Gln Gly Ala Tyr

1

<210> 305

<211> 16

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.v105 HVR-L1

<400> 305

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 306

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.v105 HVR-L2

<400> 306

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.v105 HVR-L3

<400> 307

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 308

<400> 308

000

<210> 309

<400> 309

000

<210> 310

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v17 heavy chain variable region (VH)

<400> 310

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 Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 311

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v17 light chain variable region (VL)

<400> 311

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 312

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v17 HVR-H1

<400> 312

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 313

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v17 HVR-H2

<400> 313

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 314

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v17 HVR-H3

<400> 314

Gly Thr Thr Tyr

1

<210> 315

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v17 HVR-L1

<400> 315

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 316

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v17 HVR-L2

<400> 316

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr

1 5

<210> 317

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v17 HVR-L3

<400> 317

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 318

<400> 318

000

<210> 319

<400> 319

000

<210> 320

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v26 heavy chain variable region (VH)

<400> 320

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 Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 321

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v26 light chain variable region (VL)

<400> 321

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

1 5 10 15

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 322

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v26 HVR-H1

<400> 322

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 323

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v26 HVR-H2

<400> 323

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 324

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v26 HVR-H3

<400> 324

Gly Thr Thr Tyr

1

<210> 325

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v26 HVR-L1

<400> 325

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 326

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v26 HVR-L2

<400> 326

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr

1 5

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v26 HVR-L3

<400> 327

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329

000

<210> 330

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v28 heavy chain variable region (VH)

<400> 330

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 Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 331

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v28 light chain variable region (VL)

<400> 331

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly 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 Ile Arg Tyr Thr 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 Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 332
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: hu125B11.v28 HVR-H1
<400> 332
Asn Tyr Trp Met Asn
1 5
<210> 333
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: hu125B11.v28 HVR-H2
<400> 333
Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 334
<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v28 HVR-H3

<400> 334

Gly Thr Thr Tyr

1

<210> 335

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v28 HVR-L1

<400> 335

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 336

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v28 HVR-L2

<400> 336

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr

1 5

<210> 337

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11.v28 HVR-L3

<400> 337

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 338

<400> 338

000

<210> 339

<400> 339

000

<210> 340

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 heavy chain variable region (VH)

<400> 340

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 341

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 light chain variable region (VL)

<400> 341

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

1 5 10 15

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

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

<210> 342
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H1

<400> 342
Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 343
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H2

<400> 343
Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 344
<211> 8
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H3

<400> 344

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 345

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L1

<400> 345

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

1 5 10 15

<210> 346

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L2

<400> 346

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L3

<400> 347

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 348

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE heavy chain

<400> 348

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met 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 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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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 Lys

435 440

<210> 349

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE light chain

<400> 349

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 350

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Unstressed control (mean, n=9)

<400> 350

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 351

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5

<400> 351

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 352

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.1

<400> 352

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 353

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.2

<400> 353

Glu Asp Leu His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 354

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.3

<400> 354

Glu Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 355

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.4

<400> 355

Glu Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 356

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.5

<400> 356

Glu Asp Leu His Ser Glu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 357

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.6

<400> 357

Glu Asp Leu His Ser Ala Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 358

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.7

<400> 358

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 359

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.8

<400> 359

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 360

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.9

<400> 360

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 361

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.10

<400> 361

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 362

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v5.11

<400> 362

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ser Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 363

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28

<400> 363

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 364

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A2

<400> 364

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His

1 5 10

<210> 365

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A4

<400> 365

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu

1 5 10

<210> 366

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic: hu37D3.v28.A6

<400> 366

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 367

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A8

<400> 367

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 368

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A10

<400> 368

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His

1 5 10

<210> 369

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A12

<400> 369

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu

1 5 10

<210> 370

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A14

<400> 370

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 371

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A16

<400> 371

Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 372

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A18

<400> 372

Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His

1 5 10

<210> 373

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A20

<400> 373

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

1 5 10

<210> 374

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A22

<400> 374

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

1 5 10

<210> 375

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A24

<400> 375

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 376

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A26

<400> 376

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His

1 5 10

<210> 377

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.A28

<400> 377

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu

1 5 10

<210> 378

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: hu37D3.v28.A30

<400> 378

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 379

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.B1

<400> 379

Asp Asp Leu His Ser Ile Gly Asn Thr Phe Phe Leu

1 5 10

<210> 380

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.B2

<400> 380

Asp Asp Leu His Ser Met Gly Asn Thr Phe Phe Leu

1 5 10

<210> 381

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.B3

<400> 381

Asp Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr Trp Phe Leu

1 5 10

<210> 382

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.B4

<400> 382

Asp Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr His Phe Leu

1 5 10

<210> 383

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.B6

<400> 383

Asp Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Arg Phe Leu

1 5 10

<210> 384

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.B7

<400> 384

Asp Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Lys Phe Leu

1 5 10

<210> 385

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.B8

<400> 385

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

1 5 10

<210> 386

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.C1

<400> 386

Asp Asp Leu His Ser Asn Asn Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 387

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.C2

<400> 387

Asp Asp Leu His Ser Asn Asp Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 388

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.D1

<400> 388

Asp Asp Leu His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 389

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Unstressed control (mean, n=9)

<400> 389

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 390

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.E1

<400> 390

Asp Asp Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 391

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.E2

<400> 391

Asp Asp Leu Gln Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 392

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.E3

<400> 392

Asp Asp Leu Asp Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 393

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.F1

<400> 393

Asp Asp Leu His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 394

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.F2

<400> 394

Asp Asp Leu His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 395

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.F3

<400> 395

Asp Asp Leu His Thr Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 396

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.51

<400> 396

Glu Asp Leu His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 397

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.52

<400> 397

Glu Asp Leu His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 398

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.53

<400> 398

Glu Asp Leu His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 399

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.54

<400> 399

Glu Asp Leu His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 400

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.55

<400> 400

Asp Asp Leu His Ser Asn Gln Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 401

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v28.56

<400> 401

Asp Asp Leu His Ser Asn Tyr Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 402

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic: hu37D3.v28.57

<400> 402

Asp Asp Leu His Ser Asn Phe Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 403

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.1

<400> 403

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 404

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.2

<400> 404

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 405

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.3

<400> 405

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 406

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.4

<400> 406

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 407

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.5

<400> 407

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly His Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 408

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.6

<400> 408

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 409

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.7

<400> 409

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Leu Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 410

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.8

<400> 410

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Asp Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 411

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.9

<400> 411

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Gln Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 412

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.10

<400> 412

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Glu Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 413

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.11

<400> 413

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 414

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic: hu37D3.v29.12

<400> 414

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala His Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 415

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.13

<400> 415

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Lys Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 416

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3.v29.14

<400> 416

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Leu Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 417

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.1

<400> 417

Asp Asp Leu His Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 418

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.2

<400> 418

Asp Asp Leu His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 419

<211>

12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.3

<400> 419

Asp Asp Leu His Ser Val Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 420

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.4

<400> 420

Asp Asp Leu His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 421

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.5

<400> 421

Asp Asp Leu His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 422

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.6

<400> 422

Asp Asp Leu His Ser Pro Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 423

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.7

<400> 423

Asp Asp Leu His Ser Phe Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 424

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.8

<400> 424

Asp Asp Leu His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 425

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.9

<400> 425

Asp Asp Leu His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 426

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.10

<400> 426

Asp Asp Leu His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 427

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v30.11

<400> 427

Asp Asp Leu His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 428

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.1

<400> 428

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Gly Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 429

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.2

<400> 429

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Val Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 430

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.3

<400> 430

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 431

<211>

12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.4

<400> 431

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Pro Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 432

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.5

<400> 432

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Phe Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 433

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.6

<400> 433

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 434

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.7

<400> 434

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Arg Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 435

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.8

<400> 435

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Val Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 436

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.9

<400> 436

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Ile Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 437

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.10

<400> 437

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Pro Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 438

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.11

<400> 438

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Phe Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 439

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.12

<400> 439

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Tyr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 440

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.13

<400> 440

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Asn Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 441

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu37D3-H9.v31.14

<400> 441

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Arg Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 442

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11-H3.LC1

<400> 442

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

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

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

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

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

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

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

<210> 443

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11-H3.LC2

<400> 443

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 444

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11-H3.LC3

<400> 444

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr 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 Arg Thr Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 445

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11-H3.LC4

<400> 445

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly 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 Ile Arg Tyr Thr 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 Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 446

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11-H3.HC1

<400> 446

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 Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

Val Ser Ser
115

<210> 447
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: hu125B11-H3.HC2
<400> 447
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 Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Val Ser Ser
115

<210> 448

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11-H3.HC3

<400> 448

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 Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 449

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11-H3.HC4

<400> 449

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 Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

Val Ser Ser
115

<210> 450
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: hu125B11-H3.HC5
<400> 450
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 Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Val Ser Ser

115

<210> 451

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu125B11-H3.HC6

<400> 451

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 Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 452

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.HC1

<400> 452

Glu 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 Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser

<210> 453

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.HC2

<400> 453

Glu 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 Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser

<210> 454

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.HC3

<400> 454

Glu 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 Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

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

Ser

<210> 455

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.HC4

<400> 455

Glu 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 Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser

<210> 456

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.HC5

<400> 456

Glu 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 Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser

<210> 457

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.HC6

<400> 457

Glu 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 Ser Leu Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser

<210> 458

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.HC7

<400> 458

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

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

Ser

<210> 459
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu94B2.HC8
<400> 459

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser

<210> 460

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.LC9

<400> 460

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 461

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.LC10

<400> 461

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

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

<210> 462

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.LC11

<400> 462

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

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 463

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.LC12

<400> 463

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 464

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.LC13

<400> 464

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 465

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.LC14

<400> 465

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 466

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.LC15

<400> 466

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

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

<210> 467

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu94B2.LC16

<400> 467

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

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

<210> 468

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.1 HVR-L1

<400> 468

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 469

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.2 HVR-L1

<400> 469

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 470

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.3 HVR-L1

<400> 470

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 471

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.4 HVR-L1

<400> 471

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 472

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.5 HVR-L1

<400> 472

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Glu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 473

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.6 HVR-L1

<400> 473

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ala Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 474

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.7 HVR-L1

<400> 474

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 475

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.8 HVR-L1

<400> 475

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 476

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.9 HVR-L1

<400> 476

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 477

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.10 HVR-L1

<400> 477

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 478

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v5.11 HVR-L1

<400> 478

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ser Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 479

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28 HVR-L1

<400> 479

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 480

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A2 HVR-L1

<400> 480

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 481

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A4 HVR-L1

<400> 481

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

1 5 10 15

<210> 482

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A6 HVR-L1

<400> 482

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

1 5 10 15

<210> 483

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A8 HVR-L1

<400> 483

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 484

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A10 HVR-L1

<400> 484

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 485

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A12 HVR-L1

<400> 485

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

1 5 10 15

<210> 486

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A14 HVR-L1

<400> 486

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

1 5 10 15

<210> 487

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A16 HVR-L1

<400> 487

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 488

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A18 HVR-L1

<400> 488

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 489

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A20 HVR-L1

<400> 489

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

1 5 10 15

<210> 490

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A22 HVR-L1

<400> 490

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

1 5 10 15

<210> 491

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A24 HVR-L1

<400> 491

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 492

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A26 HVR-L1

<400> 492

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 493

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A28 HVR-L1

<400> 493

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

1 5 10 15

<210> 494

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.A30 HVR-L1

<400> 494

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

1 5 10 15

<210> 495

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.B1 HVR-L1

<400> 495

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Phe Phe Glu

1 5 10 15

<210> 496

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.B2 HVR-L1

<400> 496

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Met Gly Asn Thr Phe Phe Glu

1 5 10 15

<210> 497

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.B3 HVR-L1

<400> 497

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr Trp Phe Glu

1 5 10 15

<210> 498

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.B4 HVR-L1

<400> 498

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr His Phe Glu

1 5 10 15

<210> 499

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.B6 HVR-L1

<400> 499

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Arg Phe Glu

1 5 10 15

<210> 500

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.B7 HVR-L1

<400> 500

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Lys Phe Glu

1 5 10 15

<210> 501

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.B8 HVR-L1

<400> 501

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Glu Gly Asn Thr Arg Phe Glu

1 5 10 15

<210> 502

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.C1 HVR-L1

<400> 502

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Asn Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 503

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.C2 HVR-L1

<400> 503

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Asp Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 504

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.D1 HVR-L1

<400> 504

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 505

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.E1 HVR-L1

<400> 505

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 506

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.E2 HVR-L1

<400> 506

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Gln Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 507

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.E3 HVR-L1

<400> 507

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

1 5 10 15

<210> 508

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.F1 HVR-L1

<400> 508

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 509

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.F2 HVR-L1

<400> 509

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 510

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.F3 HVR-L1

<400> 510

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Thr Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 511

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.51 HVR-L1

<400> 511

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 512

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.52 HVR-L1

<400> 512

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 513

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.53 HVR-L1

<400> 513

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 514

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.54 HVR-L1

<400> 514

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 515

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.55 HVR-L1

<400> 515

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gln Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 516

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.56 HVR-L1

<400> 516

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Tyr Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 517

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v28.57 HVR-L1

<400> 517

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Phe Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 518

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.1 HVR-L1

<400> 518

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 519

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.2 HVR-L1

<400> 519

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 520

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.3 HVR-L1

<400> 520

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 521

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.4 HVR-L1

<400> 521

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 522

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.5 HVR-L1

<400> 522

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly His Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 523

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.6 HVR-L1

<400> 523

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 524

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.7 HVR-L1

<400> 524

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Leu Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 525

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.8 HVR-L1

<400> 525

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asp Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 526

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.9 HVR-L1

<400> 526

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Gln Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 527

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.10 HVR-L1

<400> 527

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Glu Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 528

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.11 HVR-L1

<400> 528

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 529

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.12 HVR-L1

<400> 529

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala His Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 530

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.13 HVR-L1

<400> 530

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Lys Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 531

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v29.14 HVR-L1

<400> 531

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Leu Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 532

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.1 HVR-L1

<400> 532

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 533

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.2 HVR-L1

<400> 533

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 534

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.3 HVR-L1

<400> 534

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Val Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 535

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.4 HVR-L1

<400> 535

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 536

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.5 HVR-L1

<400> 536

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 537

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.6 HVR-L1

<400> 537

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Pro Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 538

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.7 HVR-L1

<400> 538

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Phe Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 539

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.8 HVR-L1

<400> 539

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 540

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.9 HVR-L1

<400> 540

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 541

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.10 HVR-L1

<400> 541

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 542

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v30.11 HVR-L1

<400> 542

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 543

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.1 HVR-L1

<400> 543

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Gly Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 544

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.2 HVR-L1

<400> 544

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Val Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 545

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.3 HVR-L1

<400> 545

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 546

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.4 HVR-L1

<400> 546

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Pro Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 547

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.5 HVR-L1

<400> 547

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Phe Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 548

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.6 HVR-L1

<400> 548

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 549

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.7 HVR-L1

<400> 549

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Arg Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 550

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.8 HVR-L1

<400> 550

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Val Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 551

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.9 HVR-L1

<400> 551

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Ile Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 552

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.10 HVR-L1

<400> 552

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Pro Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 553

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.11 HVR-L1

<400> 553

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Phe Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 554

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.12 HVR-L1

<400> 554

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Tyr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 555

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.13 HVR-L1

<400> 555

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Asn Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 556

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v31.14 HVR-L1

<400> 556

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Arg Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 557

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human Tau 7-24 peptide

<400> 557

Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 558

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human Tau 7-20 peptide

<400> 558

Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu

1 5 10

<210> 559

<400> 559

000

<210> 560

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v39 heavy chain variable region (VH)

<400> 560

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 561

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v39 light chain variable region (VL)

<400> 561

Glu Asp 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 Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

<210> 562
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3.v39 HVR-H1
<400>
562
Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 563
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3.v39 HVR-H2
<400> 563
Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 564
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3.v39 HVR-H3
<400> 564
Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 565

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v39 HVR-L1

<400> 565

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

1 5 10 15

<210> 566

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v39 HVR-L2

<400> 566

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 567

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic: Hu37D3.v39 HVR-L3

<400> 567

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 568

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE heavy chain

<400> 568

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met 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 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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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 Lys

435 440

<210> 569

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE light chain

<400> 569

Glu Asp 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 Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 570

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v40 heavy chain variable region (VH)

<400> 570

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 571

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v40 light chain variable region (VL)

<400> 571

Glu Asp 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 Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser

35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 572

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v40 HVR-H1

<400> 572

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 573

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v40 HVR-H2

<400> 573

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

1 5 10 15

Gly

<210> 574

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v40 HVR-H3

<400> 574

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 575

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v40 HVR-L1

<400> 575

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 576

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v40 HVR-L2

<400> 576

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 577

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v40 HVR-L3

<400> 577

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 578

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE heavy chain

<400> 578

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met 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 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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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 Lys
435 440

<210> 579
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE light chain
<400> 579
Glu Asp 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 Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 580

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v41 heavy chain variable region (VH)

<400> 580

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 581
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3.v41 light chain variable region (VL)
<400> 581
Glu Asp 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 Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 582

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v41 HVR-H1

<400> 582

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 583

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v41 HVR-H2

<400> 583

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

1 5 10 15

Gly

<210> 584

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v41 HVR-H3

<400> 584

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 585

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v41 HVR-L1

<400> 585

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 586
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3.v41 HVR-L2
<400> 586
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 587
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3.v41 HVR-L3
<400> 587
Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 588
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE heavy chain

<400> 588
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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met 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 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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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 Lys
435 440

<210> 589

<

211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE light chain

<400> 589

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

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

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

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

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 590
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 IgG4 heavy chain
<400> 590
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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met 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 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 Lys

435 440

<210> 591

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v1 IgG4 light chain

<400> 591

Glu Asp 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 Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 592
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: MAPT(10-24)
<400> 592
Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
1 5 10 15

<210> 593
<211> 23
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MAPT(2-24)

<400> 593

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
1 5 10 15

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
20

<210> 594

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MAPT(2-34)

<400> 594

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
1 5 10 15

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln
20 25 30

Asp

<210> 595

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MAPT(10-44)

<400> 595

Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp
1 5 10 15

Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala
20 25 30

Gly Leu Lys
35

<210> 596

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MAPT(2-24)Y18A

<400> 596

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr

1 5 10 15

Ala Gly Leu Gly Asp Arg Lys

20

<210> 597

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: MAPT(2-24)L20A

<400> 597

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr

1 5 10 15

Tyr Gly Ala Gly Asp Arg Lys

20

<210> 598

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu113F5-F7.LC1

<400> 598

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Arg Arg Phe 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 Phe Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 599

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu113F5-F7.LC2

<400> 599

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

1 5 10 15

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 600

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu113F5-F7.LC3

<400> 600

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

<210> 601

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hu113F5-F7.LC4

<400> 601

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly 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 Arg Arg Phe 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 Ser Thr Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 602

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE des-K heavy chain

<400> 602

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 Leu Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met 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 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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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> 603

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 231G3F10 Heavy Chain Variable Region

<400> 603

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Met

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Trp Gly Tyr Asp Asp Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 604

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 231G3F10 Light Chain Variable Region

<400> 604

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

1 5 10 15

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

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

<210> 605
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequences
<220><223> 231G3F10 HVR-H1
<400> 605
Thr Tyr Ala Met Asn
1 5
<210> 606
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequences
<220><223> 231G3F10 HVR-H2
<400> 606
Arg Ile Arg Ser Lys Arg Asn Asn Phe Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15
Val Lys Asp

<210> 607
<211> 11
<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 231G3F10 HVR-H3

<400> 607

Trp Gly Tyr Asp Asp Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 608

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 231G3F10 HVR-L1

<400> 608

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

1 5 10 15

Ala

<210> 609

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 231G3F10 HVR-L2

<400> 609

Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser

1 5

<210> 610

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 231G3F10 HVR-L3

<400> 610

His Gln Tyr Phe Ser Ser Phe Thr

1 5

<210> 611

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 30A1C9 Heavy Chain Variable Region

<400> 611

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Met Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Met Asp Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
85 90 95

Tyr Gly Ser Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 612

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 30A1C9 Light Chain Variable Region

<400> 612

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 613
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequences
<220><223> 30A1C9 HVR-H1
<400> 613
Glu Tyr Thr Met His
1 5

<210> 614
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequences
<220><223> 30A1C9 HVR-H2
<400> 614
Gly Ile Asp Pro Asn Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 615
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequences
<220><223> 30A1C9 HVR-H3
<400> 615
Ser Gly Tyr
1

<210> 616

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 30A1C9 HVR-L1

<400> 616

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

1 5 10 15

<210> 617

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 30A1C9 HVR-L2

<400> 617

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 618

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 30A1C9 HVR-L3

<400> 618

Phe Gln Ala Ser His Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 619

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 211G6-B6 Heavy Chain Variable Region

<400> 619

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 Ser Tyr

20 25 30

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

85 90 95
Arg Lys Lys Leu Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 620

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 211G6-B6 Light Chain Variable Region

<400> 620

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

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

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

Lys

<210> 621

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 211G6-B6 HVR-H1

<400> 621

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 622

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 211G6-B6 HVR-H2

<400> 622

Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 623

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 211G6-B6 HVR-H3

<400> 623

Lys Lys Leu Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 624

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 211G6-B6 HVR-L1

<400> 624

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

1 5 10 15

Ala

<210> 625

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 211G6-B6 HVR-L2

<400> 625

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 626

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 211G6-B6 HVR-L3

<400> 626

His Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 627

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><

223> 77D1-D2 Heavy Chain Variable Region

<400> 627

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

1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Ser Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asn Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Lys Ile Asp Pro Ala Ile Val Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Glu Gly Ala Leu Leu Tyr Trp Gly Leu Gly Thr Ser Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 628

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 77D1-D2 Light Chain Variable Region

<400> 628

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 629

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 77D1-D2 HVR-H1

<400> 629

Asn Thr Tyr Met His

1 5

<210> 630

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 77D1-D2 HVR-H2

<400> 630

Lys Ile Asp Pro Ala Ile Val Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 631

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 77D1-D2 HVR-H3

<400> 631

Gly Ala Leu Leu Tyr

1 5

<210> 632

<211

> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 77D1-D2 HVR-L1

<400> 632

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

1 5 10 15

<210> 633

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 77D1-D2 HVR-L2

<400> 633

Leu Val Ser Lys Val Asp Pro

1 5

<210> 634

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 77D1-D2 HVR-L3

<400> 634

Phe Gln Gly Thr Tyr Tyr Pro His Thr

1 5

<210> 635

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 71H8-D6 Heavy Chain Variable Region

<400> 635

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser

<210> 636

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 71H8-D6 Light Chain Variable Region

<400> 636

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

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

<210> 637

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 71H8-D6 HVR-H1

<400> 637

Asp Tyr Tyr Ile Gln
1 5

<210> 638

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 71H8-D6 HVR-H2

<400> 638

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 639

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 71H8-D6 HVR-H3

<400> 639

Gly Trp Gly Tyr
1

<210> 640

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 71H8-D6 HVR-L1

<400> 640

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 641

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 71H8-D6 HVR-L2

<400> 641

Leu Val Ser Glu Leu Asp Ser
1 5

<210> 642

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 71H8-D6 HVR-L3

<400> 642

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 643

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 307H3E8 Heavy Chain Variable Region

<400> 643

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

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

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn His Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Gly Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Phe Cys Thr Glu Gly Gly Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 644

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 307H3E 8 Light Chain Variable Region

<400> 644

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 645

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 307H3E8 HVR-H1

<400> 645

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 646

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 307H3E8 HVR-H2

<400> 646

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn His Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 647

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 307H3E8 HVR-H3

<400> 647

Gly Gly Ala Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 648

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 307H3E8 HVR-L1

<400> 648

Arg Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His

1 5 10 15

<210

> 649

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 307H3E8 HVR-L2

<400> 649

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 650

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequences

<220><223> 307H3E8 HVR-L3

<400> 650

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 651

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 63H3-D8 Heavy Chain Variable Region

<400> 651

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Leu Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 652

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 63H3-D8 Light Chain Variable Region

<400> 652

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 653

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 63H3-D8 HVR-H1

<400> 653

Ser His Gly Met Ser

1 5

<210> 654

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 63H3-D8 HVR-H2

<400> 654

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 655

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 63H3-D8 HVR-H3

<400> 655

Ser Glu Leu Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 656

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 63H3-D8 HVR-L1

<400> 656

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Tyr Leu His

1 5 10

<210> 657

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 63H3-D8 HVR-L2

<400> 657

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 658

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 63H3-D8 HVR-L3

<400> 658

Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 659

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 64B9-F12 Heavy Chain Variable Region (VH)

<400> 659

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Met Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Leu Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 660

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> 64B9-F12 Light Chain Variable Region (VL)

<400> 660

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Asn Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 661

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 64B9-F12 HVR-H1

<400> 661

Thr Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 662

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 64B9-F12 HVR-H2

<400> 662

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Met Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 663

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 64B9-F12 HVR-H3

<400> 663

Ser Glu Leu Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 664

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 64B9-F12 HVR-L1

<400> 664

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Tyr Leu His

1 5 10

<210> 665

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 64B9-F12 HVR-L2

<400> 665

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 666

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 64B9-F12 HVR-L3

<400> 666

Gln Asn Gly His Asn Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 667

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 72E12-H9 Heavy Chain Variable Region (VH)

<400> 667

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Gly Tyr Phe Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 668

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 72E12-H9 Light Chain Variable Region (VL)

<400> 668

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

1 5 10 15

Lys Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 669

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 72E12-H9 HVR-H1

<400> 669

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 670

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 72E12-H9 HVR-H2

<400> 670

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 671

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 72E12-H9 HVR-H3

<400> 671

Tyr Phe Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 672

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 72E12-H9 HVR-L1

<400> 672

Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu His

1 5 10

<210> 673

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 72E12-H9 HVR-L2

<400> 673

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 674

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 72E12-H9 HVR-L3

<400> 674

Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 675

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 30D12-B5 Heavy Chain Variable Region (VH)

<400> 675

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ala

<210> 676

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 30D12-B5 Light Chain Variable Region (VL)

<400> 676

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys His Leu Met Tyr Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro Gly Ile Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Tyr Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Asn Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 677

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 30D12-B5 HVR-H1

<400> 677

Asp Thr Tyr Met His

1 5

<210> 678

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 30D12-B5 HVR-H2

<400> 678

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

1 5 10 15

Gly

<210> 679

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 30D12-B5 HVR-H3

<400> 679

Gly Asn Phe Val Tyr

1 5

<210> 680

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 30D12-B5 HVR-L1

<400> 680

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

1 5 10 15

<210> 681

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 30D12-B5 HVR-L2

<400> 681

Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro

1 5

<210> 682

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 30D12-B5 HVR-L3

<400> 682

Leu Gln Gly Thr Tyr Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 683

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49G10-F4 Heavy Chain Variable Region (VH)

<400> 683

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Arg Trp Tyr Ile Asn Ser Val Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110

Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 684

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49G10-F4 Light Chain Variable Region (VL)

<400> 684

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

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

<210> 685

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49G10-F4 HVR-H1

<400> 685

Asn Tyr Trp Met Gln

1 5

<210> 686

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49G10-F4 HVR-H2

<400> 686

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 687

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49G10-F4 HVR-H3

<400> 687

Arg Trp Tyr Ile Asn Ser Val Arg Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 688

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49G10-F4 HVR-L1

<400> 688

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Ile Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 689

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49G10-F4 HVR-L2

<400> 689

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 690

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49G10-F4 HVR-L3

<400> 690

Phe Gln Gly Ala His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 691

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 65B1-A2 Heavy Chain Variable Region (VH)

<400> 691

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 Ile Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Arg Gln Gly Gly Phe Ile Thr Thr Ala Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 692

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 65B1-A2 Light Chain Variable Region (VL)

<400> 692

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

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 693

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 65B1-A2 HVR-H1

<400> 693

Thr Tyr Gly Val His

1 5

<210> 694

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 65B1-A2 HVR-H2

<400> 694

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

1 5 10 15

<210> 695

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 65B1-A2 HVR-H3

<400> 695

Gln Gly Gly Phe Ile Thr Thr Ala Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 696

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 65B1-A2 HVR-L1

<400> 696

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 697

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 65B1-A2 HVR-L2

<400

> 697

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 698

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 65B1-A2 HVR-L3

<400> 698

Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr

1 5