



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0103806
(43) 공개일자 2022년07월22일

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

(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2022-7023184(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년05월17일
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2018-7033938
원출원일자(국제) 2017년05월17일
심사청구일자 2020년05월08일

(85) 번역문제출일자 2022년07월06일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/061901

(87) 국제공개번호 WO 2017/198741
국제공개일자 2017년11월23일

(30) 우선권주장
EP16170174.3 2016년05월18일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자
제를 마르쿠스
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 / 코포라테 파텐츠
로렌츠 이보
미국 코네티컷주 06877-0368 씨티 럿지필드 피.
오. 박스 368 럿지버리 로드 900 VP, IP, 리걸 /
베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 암 치료용 항-PD1 및 항-LAG3 항체

(57) 요약

본 발명은 신규한 항-PD1 및 항-LAG3 항체 분자에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 항체 분자를 코딩하는 핵산; 그러한 항체 분자를 제조하는 방법; 이러한 항체 분자를 발현하거나 발현할 수 있는 숙주 세포; 그러한 항체 분자를 포함하는 조성물; 및 그러한 항체 분자 또는 조성물의 용도, 특히 암 질환 분야의 치료 목적을 위한 그의 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a

A - VK 서열

```
77E11 DIVLTQSPASLAVSLGQRATMSCRASENIDNSGISFMNWFQQKPGQQPKLLIY
PD1-1 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWWQQKPGQAPKLLIY
PD1-2 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWWQQKPGQAPKLLIY
PD1-3 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWWQQKPGQAPKLLIY
PD1-4 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWWQQKPGQAPKLLIY
PD1-5 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWWQQKPGQAPKLLIY
```

A - VK 서열

```
77E11 VASNQGSGGVPARFSGSGSGTDFRLTIHPLEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFFGGTKLEIK
PD1-1 VASNQGSGGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTTKLEIK
PD1-2 VASNQGSGGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTTKLEIK
PD1-3 VASNQGSGGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTTKLEIK
PD1-4 VASNQGSGGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTTKLEIK
PD1-5 VASNQGSGGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTTKLEIK
```

(52) CPC특허분류

C07K 16/2818 (2013.01)*A61K 2039/505* (2013.01)*C07K 2317/34* (2013.01)*C07K 2317/73* (2013.01)

(72) 발명자

샤프 오트마르독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 / 코포라테 파텐츠**부름 멜라니**독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 게엠베하 / 코포라테 파텐츠**포르틴 장-프랑수아**캐나다 에이치7엔 3와이9 케백 라발 에피티 904 라
발 로버트-엘리에 스트리트 639**브로듀 스코트**미국 웨슬리애나주 18938 뉴 호프 엔. 슈간 로드
뉴 호프 3553**캐나다 키이스 에이.**미국 뉴저지주 07728 프리홀드 에퀴녹스 레인 프리
홀드 24**클레위스키 루카스**미국 인디애나주 46237 인디애나폴리스 피킹 폭스
드리브 인디애나폴리스 5803**데이비슨 왈터 캐롤**

사망

굽타 판카즈미국 코네티컷주 06877-0368 씨티 럿지필드 피.오.
박스 368 럿지버리 로드 900 VP, IP, 리걸 / 베링
거 인겔하임 유에스에이 코포레이션**굽타 프리양카**미국 코네티컷주 06877-0368 씨티 럿지필드 피.오.
박스 368 럿지버리 로드 900 VP, IP, 리걸 / 베링
거 인겔하임 유에스에이 코포레이션**페레스 로시오 케이.**미국 코네티컷주 06877-0368 씨티 럿지필드 피.오.
박스 368 럿지버리 로드 900 VP, IP, 리걸 / 베링
거 인겔하임 유에스에이 코포레이션**우스카 쥬니어 조셉 로버트**미국 코네티컷주 06877-0368 씨티 럿지필드 피.오.
박스 368 럿지버리 로드 900 VP, IP, 리걸 / 베링
거 인겔하임 유에스에이 코포레이션**샤오 하이팡**미국 코네티컷주 06877-0368 씨티 럿지필드 피.오.
박스 368 럿지버리 로드 900 VP, IP, 리걸 / 베링
거 인겔하임 유에스에이 코포레이션**양 단린**미국 코네티컷주 06877-0368 씨티 럿지필드 피.오.
박스 368 럿지버리 로드 900 VP, IP, 리걸 / 베링
거 인겔하임 유에스에이 코포레이션

명세서

청구범위

청구항 1

아미노산 서열 LLRRAGVT(서열번호 111) 및 아미노산 서열 YRAAVHLRDRA(서열번호 112)로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는 인간 LAG3의 에피토프에 결합하는 항-LAG3 항체 분자.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) 서열번호 39(hcCDR1), 서열번호 40(hcCDR2) 및 서열번호 41(hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 42(1cCDR1), 서열번호 43(1cCDR2) 및 서열번호 44(1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR; 또는

(b) 서열번호 45(hcCDR1), 서열번호 46(hcCDR2) 및 서열번호 47(hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 48(1cCDR1), 서열번호 49(1cCDR2) 및 서열번호 50(1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CD R;을 포함하는,

항-LAG3 항체 분자.

청구항 3

제1항에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA 및 IgE 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 포함하는, 항-LAG3 항체 분자.

청구항 4

제3항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 IgG4인, 항-LAG3 항체 분자.

청구항 5

제3항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 S241P 돌연변이를 갖는 IgG4인, 항-LAG3 항체 분자.

청구항 6

제1항에 있어서,

- 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 또는

- 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 또는

- 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 또는

- 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 또는

- 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 가지는,

항-LAG3 항체 분자.

청구항 7

제1항에 있어서,

- 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 또는
- 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 또는
- 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 또는
- 서열번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄, 또는
- 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 가지는, 항-LAG3 항체 분자.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체 분자의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로부터 선택되는 적어도 하나를 코딩하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체 분자의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로부터 선택되는 적어도 하나를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자를 함유하는, 발현 벡터.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체 분자의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로부터 선택되는 적어도 하나를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자를 함유하는 발현 벡터로 형질감염된, 숙주 세포.

청구항 11

- 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체 분자의 형성을 허용하는 조건하에서, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체 분자의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로부터 선택되는 적어도 하나를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자를 함유하는 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포를 배양하는 단계, 및
- 상기 항체 분자를 회수하는 단계;를 포함하는,

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체 분자의 제조 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 항체 분자를 정제하는 단계 및 선택적으로 상기 항체 분자를 약학적 조성물로 제형화하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항-LAG3 항체 분자를 포함하는 암 치료용 약제.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 암이 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 육종, 암종, 및 조혈계 암으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약제.

청구항 15

제13항에 있어서, 항-PD1 항체 분자 또는 항-PDL1 항체 분자와 병용하여 투여되는 약제.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 항-PD1 항체 분자가 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 약제:

- 펩브롤리주맙,
- 니볼루맙,
- 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체

분자,

- 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
- 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
- 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자, 및
서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 항-PDL1 항체 분자가 아테졸리주맙, 아벨루맙 및 듀발루맙으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 약제.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 항-PD1 항체 분자 또는 상기 항-PDL1 항체 분자와 동시에, 동반하여, 순차적으로, 연속적으로, 교대로, 또는 별도로 투여되는, 약제.

청구항 19

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항-LAG3 항체 분자 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 암 치료용 약학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 암이 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 육종, 암종, 및 조혈계 암으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, 항-PD1 항체 분자 또는 항-PDL1 항체 분자와 병용하여 투여되는 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 항-PD1 항체 분자가 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 약학적 조성물:

- 펜브롤리주맙,
- 니볼루맙,
- 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
- 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
- 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
- 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자, 및
서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 항-PDL1 항체 분자가 아테졸리주맙, 아벨루맙 및 듀발루맙으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 24

제19항에 있어서, 항-PD1 항체 분자 또는 항-PDL1 항체 분자를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 항-PD1 항체 분자가 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 약학적 조성물:

- 펨브롤리주맙,
 - 니볼루맙,
 - 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
 - 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
 - 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
 - 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자, 및
- 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 항-PDL1 항체 분자가 아테졸리주맙, 아벨루맙 및 듀발루맙으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 27

제19항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항-LAG3 항체 분자 및 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 항체 분자를 포함하는, 암 치료용 부품 키트(kit of parts):

- 펨브롤리주맙,
- 니볼루맙,
- 아테졸리주맙,
- 아벨루맙,
- 듀발루맙,
- 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
- 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
- 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,
- 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자,

분자, 및

서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체 분자.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 암이 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 육종, 암종, 및 조혈계 암으로 구성된 군으로부터 선택되는, 부품 키트.

청구항 30

제28항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 부품 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 항-PD1 및 항-LAG3 항체 분자에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 항체 분자를 코딩하는 핵산; 그러한 항체 분자를 제조하는 방법; 이러한 항체 분자를 발현하거나 발현할 수 있는 숙주 세포; 그러한 항체 분자를 포함하는 조성물; 및 그러한 항체 분자 또는 조성물의 용도, 특히 암 질환 분야의 치료 목적을 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 신체 전체로 퍼질 가능성이 있는 비정상의 국소적인 세포 성장을 특징으로 하는 질환이다. 선진국에서는 두 번째로 흔한 사망 원인이다. 남성에서 가장 흔한 암 유형은 폐암, 전립선암, 결장직장암 및 위암이며 여성에서 가장 흔한 유형은 유방암, 결장직장암, 폐암 및 자궁경부암이다. 생존의 기회는 주로 암의 유형과 확인 단계에 달려있지만, 폐암의 경우는 전체 10년 생존율이 5% 정도이다.

[0003] 과거 종양 암을 치료하는 가장 흔한 수단 (종양학)은 수술, 방사선 치료 또는 화학요법 약물의 사용이었다. 그러나, 최근에 암 면역요법이 종양학의 치료법으로서 많은 가능성을 제시하는 것으로 입증되었다.

[0004] 암 면역요법은 종양이 직접 절제되거나 치료되는 기준의 일반적인 치료 방법과는 아주 대조적으로 암 치료에 면역계가 사용되는 종양학의 한 분야이다. 이 치료 개념은 이들 세포의 면역 기능을 저해하도록 작용하는 T 세포의 표면에 있는 많은 단백질의 동정에 기초한다. 이 단백질 중에 PD1이 있다.

[0005] PD1 (예정된 세포사 (Programmed cell death) 1)은 T 세포에서 발현되는 세포 표면 수용체 단백질이다. 단백질은 "면역 체크포인트 (immun checkpoint)" 억제제로서 기능하며, 즉 면역계에서 세포의 활성을 조절하여 자가면역 질환을 조절 및 제한한다. 최근 많은 암이 "면역 체크포인트" 억제제를 변형시킴으로써 면역계로부터 스스로를 보호하여 검출을 피할 수 있는 것으로 이해되고 있다.

[0006] PD1과 관련하여, 이 단백질은 세포 표면 수용체와 상호 작용하는 두 개의 리간드 PD-L1 및 PD-L2를 갖는다. 결합 시, PD-1은 T-세포 반응을 음성적으로 조절하는 세포 내 신호를 유도한다.

[0007] 상기에서 상세히 설명한 바와 같이, PD1은 T-세포 활성의 중요한 조절 인자이다. 최근 여러 종류의 상이한 암세포에서 길항적 PD-1 항체 분자인 니볼루맙과 펜브롤리주맙이 면역계를 자극하여 암을 치료할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0008] 림프구 활성화 유전자-3 (LAG3; CD223)은 활성화된 T 세포의 세포 표면에서 주로 발현되지만, NK 및 수지상 세포의 서브세트에서도 발견되는 타입 I 막판통 단백질이다. LAG3는 T 헬퍼 세포 활성화를 위한 공동 수용체인 CD4와 밀접한 관련이 있다. 두 분자는 4개의 세포 외 Ig-유사 도메인을 가지며 그의 기능적 활성화를 위해 그의 리간드인 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 클래스 II와의 결합을 필요로 한다. MHC-II에 결합할 때, LAG3은 T-세포 반응을 음성적으로 조절하는 세포 내 신호를 유도한다. 최근 연구에 따르면 LAG3와 PD1이 종양 침윤 림프구 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL)에서 공동 발현되어 종양 매개성 면역 억제에 기여할 수 있다고 한다. 항원에 만성적으로 노출되면 "고갈"이라는 과정을 통해 T 세포가 점진적인 불활성화에 이를 것으로 생각된다. 고갈된 T 세포는 종종 PD1 및 LAG3과 같은 음성 조절 수용체를 공동 발현한다.

[0009] PD1 길항성 모노클로날 항체인 니볼루맙과 펜브롤리주맙의 임상 결과가 고무적이지만, 치료 환자의 70% 이하는

치료에 반응하지 않았다. 동종의 종양 마우스 모델뿐만 아니라 환자 유래 T 세포에서의 전임상 데이터는 종양 유래 T 세포가 PD1 이외에 다른 억제 수용체를 종종 발현한다는 것을 입증하였다. 길항성 모노클로날 항체 분자를 이용한 PD1 및 LAG3의 중화 결합은 시험관 내 및 생체 내 모델에서 PD1 중화 단독에 비해 T 세포의 재활성화를 증가시키고 종양 거부를 향상시켰다. 이러한 결과에 기초하여, LAG3의 중화가 길항적 PD1 mAb의 효능을 향상 시킬 것으로 기대된다.

[0010] 그러나, 기존의 항-PD1 항체 분자는 많은 수의 환자가 치료에 반응하지 않는다는 문제점을 안고 있다. 따라서, 단독으로 또는 다른 치료 분자, 특히 추가의 T-세포 체크포인트 억제제에 대한 추가적인 길항 분자와 조합하여 사용되는 경우, 기존의 선행 항체 약제와 비교할 때, 관리 가능한 부작용 프로파일을 갖는 보다 효과적인 PD1 길항성 모노클로날 항체를 동정하는 것이 필요하다.

[0011] 이러한 배경에서, 본 발명자들은 공지 분자에 비해 개선된 치료 프로파일을 가지는 추가의 항-PD1 및 항-LAG3 항체를 생성하고자 하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 발명의 개요

[0013] 제1 측면에 따라, 항-PD1 항체 분자가 제공된다. 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명의 항-PD1 항체 분자는 다른 항-PD1 항체에 비해 놀랍고 유리한 성질을 갖는다. 특히, 이들은 기준 항-PD1 항체 분자보다 더 긴 종말 반감기와 개선된 T 세포 활성화를 입증한다. 인식할 수 있는 바와 같이, 이러한 특성은 암을 치료하는데 사용하기 위한 항-PD1 항체 분자에 바람직하다.

[0014] 항-PD1 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포 및 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 제조 방법이 또한 제공된다. 본 발명의 항-PD1 항체 분자를 포함하는 약학적 조성물도 제공된다. 본원에 개시된 항-PD1 항체 분자는 고형 및 연조직 종양을 비롯한 암성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0015] 보다 구체적으로, 본 발명의 항-PD1 항체 분자는 (a) 서열번호 1 (hcCDR1), 서열번호 2 (hcCDR2) 및 서열번호 3 (hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 4 (1cCDR1), 서열번호 5 (1cCDR2) 및 서열번호 6 (1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR; 또는, b) 서열번호 7 (hcCDR1), 서열번호 8 (hcCDR2) 및 서열번호 9 (hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 10 (1cCDR1), 서열번호 11 (1cCDR2) 및 서열번호 12 (1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR; 또는 (c) 서열번호 13 (hcCDR1), 서열번호 14 (hcCDR2) 및 서열번호 15 (hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 16 (1cCDR1), 서열번호 17 (1cCDR2) 및 서열번호 18 (1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함한다.

[0016] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 항-LAG3 항체 분자가 제공된다. 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명의 항-LAG3 항체 분자는 다른 항-LAG3 항체 분자에 비해 놀랍고 유리한 성질을 갖는다. 특히, 이들은 본 발명의 항-PD1 항체 분자와 함께 사용되는 경우 기준 항-PD1 항체 분자 및 항-LAG3 항체 분자보다 T 세포의 개선된 활성화를 입증한다. 인식할 수 있는 바와 같이, 이러한 특성은 암을 치료하는데 사용하기 위한 항-LAG3 항체 분자에 바람직하다.

[0017] 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포 및 항-LAG3 항체 분자의 제조 방법이 또한 제공된다. 본 발명의 항-LAG3 항체 분자를 포함하는 약학적 조성물도 제공된다. 본원에 개시된 항-LAG3 항체 분자는 고형 및 연조직 종양을 비롯한 암성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0018] 바람직한 실시양태에 따라, 본 발명의 항-LAG3 항체 분자는 아미노산 서열 LLRRAGVT (서열번호 111) 및/또는 YRAAVHLRDRA (서열번호 112)를 포함하는 인간 LAG3의 에피토프와 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프를 결정하는 방법이 본원에 제공된다.

[0019] 바람직한 실시양태에 따라, 본 발명의 항-LAG3 항체 분자는 (a) 서열번호 39 (hcCDR1), 서열번호 40 (hcCDR2) 및 서열번호 41 (hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 42 (1cCDR1), 서열번호 43 (1cCDR2) 및 서열번호 44 (1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR; 또는 (b) 서열번호 45 (hcCDR1), 서열번호 46 (hcCDR2) 및 서열번호 47 (hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 48 (1cCDR1), 서열번호 49 (1cCDR2) 및 서열번호 50 (1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함한다.

[0020] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 본 발명의 항-PD1 항체 분자가 본 발명의 항-LAG3 항체 분자와 조합하여 사용

될 수 있는 암의 치료 방법이 또한 제공된다. 본 발명의 이들 측면의 실시양태는 항-LAG3 항체가 항-PD1 항체 분자와 동시에, 동반하여, 순차적으로, 연속적으로, 교대로 또는 별도로 투여되는 것을 포함한다.

[0021] 본 발명의 이들 측면의 추가의 실시양태는 항-PD1 항체 분자가 항-LAG3 항체 분자와 동시에, 동반하여, 순차적으로, 연속적으로, 교대로 또는 별도로 투여되는 것을 포함한다. 본 발명의 이들 측면의 추가의 실시양태는 본 발명의 항체 분자의 상기 사용이 다른 치료제와 조합될 수 있는 것을 포함한다.

[0022] 본 발명의 항체 분자를 포함하는 추가의 측면, 실시양태, 용도 및 방법은 하기 발명의 상세한 설명 및 첨부된 청구 범위로부터 명백해질 것이다.

과제의 해결 수단

[0023] 본 발명은 폐암, 특히 NSCLC와 같은 몇몇 암 유형의 보다 효과적인 치료를 가능하게 하는 신규 항체 분자를 제공한다.

도면의 간단한 설명

도면 범례

도 1: 항-PD1 항체 분자의 가변 도메인의 아미노산 서열. 77E11은 뮤린 선조 항체의 명칭이다. PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 및 PD1-5는 본원에서 정의된 바와 같은 항-PD1 항체이다. CDR 서열은 밀줄쳐 진다. VK 77E11 (서열번호 113); VK PD1-1 (서열번호 20); VK PD1-2; (서열번호 22); VK PD1-3 (서열번호 24); VK PD1-4, (서열번호 26); VK PD1-5 (서열번호 28); VH 77E11 (서열번호 114); VH PD1-1 (서열번호 19); VH PD1-2; (서열번호 21); VH PD1-3 (서열번호 23); VH PD1-4, (서열번호 25); VH PD1-5 (서열번호 27).

도 2: 항-PD1 항체 분자에 의한 PD1에 대한 인간 PD1-L1/L2 결합의 저해. (A) 본 발명의 항-PD1 항체가 CHO 세포의 표면상에 발현된 인간 PD-1에 대한 PD-L1 결합의 차단을 유도함을 나타낸다. (B) 본 발명의 항-PD1 항체가 CHO 세포의 표면상에 발현된 인간 PD-1에 대한 PD-L2 결합의 차단을 유도함을 나타낸다.

도 3: 항-PD1 항체 분자에 의한 항원-특이적 T 세포 반응의 자극. 4 명의 개별 공여자로부터의 파상풍 특이적 CD4 기억 T 세포의 인터페론-γ (IFN-γ) 생산을 자극하기 위한 본 발명의 항-PD1 항체의 능력을 나타낸다. 이 분석을 위해, 건강한 공여자로부터 유래된 PBMC로부터의 T 세포를 파상풍 톡소이드의 존재하에 확장시키고 파상풍 톡소이드를 로딩한 자가 성숙 수지상 세포 (DC)와 함께 2일 동안 공-배양하였다. 공-배양 단계는 PD1-1 및 PD1-3 존재하에서 유사한 방식으로 두 번 반복되었다. 두 번째 공-배양 단계 끝에 상등액을 ELISA에 의해 IFN-감마 수준에 대해 평가하였다.

도 4: hPD-1 녹-인 마우스 모델에서의 항-PD1 항체 분자의 생체 내 효능. 결장암종 세포주 (MC38)를 지닌 마우스로부터의 개별적인 종양 성장 곡선을 보여준다. 마우스를 (A) PBS q3or4d, (B) 아이소타입 q3or4d, (C) PD1-3q3or4d 또는 (D) PD1-3으로 단일 용량으로 처리하였다. PD1-3 및 아이소타입은 10 mg/kg을 투여하였다.

도 5: 항-PD1 항체 분자의 전임상 약물동력학. 정맥 투여시 PD1 항체의 약물 동력학적 파라미터가 사이노몰거스 원승이에 투여된 용량에 대해 플롯팅된다. (A) 곡선 아래 면적 (AUC), (B) 최대 혈장 농도 (c_{max}), (C), 혈장 클리어런스 (CL), (D) 말기에서의 제거 반감기 ($t_{1/2, z}$).

도 6: 항-LAG3 항체 분자의 가변 도메인의 아미노산 서열. 496G6은 뮤린 선조 항체의 명칭이다. LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 및 LAG3-5는 본원에서 정의된 바와 같은 항-LAG3 항체이다. VK 496G6 (서열번호 117); VK LAG3-1 (서열번호 52); VK LAG3-2; (서열번호 54); VK LAG3-3 (서열번호 56); VK LAG3-4, (서열번호 58); VK LAG3-5 (서열번호 60); VH 496G6 (서열번호 118); VH LAG3-1 (서열번호 51); VH LAG3-2; (서열번호 53); VH LAG3-3 (서열번호 55); VH LAG3-4, (서열번호 57); VH LAG3-5 (서열번호 59).

도 7: 항-LAG3 항체 분자에 의한 MHCII에 대한 인간 LAG3 결합의 저해. Raji 세포의 표면상에 발현된 MHCII에 대한 재조합 LAG3의 결합을 차단하기 위한 제시된 LAG3 mAb 및 대조군 mAb의 효력을 나타낸다.

도 8: 항-PD1 및 항-LAG3 항체 분자에 의한 항원-특이적 T 세포 반응의 자극. (A) 펜브롤리주맙 (Keytruda (R))의 포화량에 대한 PD1/LAG3 mAb 조합의 배수 증가%를 나타낸다. 고정된 100 nM 농도의 PD1-3 및 니볼루맙 (Opdivo (R))이 증가량의 LAG3 mAb와 조합되었다 (검은선으로 나타낸 LAG3-1, 또는 점선으로 나타낸 BMS-986016과 동일한 아미노산 서열을 갖는 기준 항체 분자, 길항성 LAG3 항체). (B) 펜브롤리주맙 (Keytruda (R)) 활성에 대한 본 발명의 조합물의 PD1/LAG3 mAb 분자의 배수 증가%를 나타낸다. 조합 mAb 활성 수준은 PD1에 대

해 100 nM, LAG3 mAb에 대해 200 nM에서 평가되었다. 통계 시험은 Graph Pad Prism을 사용하여 일원 분산 분석 (one-way ANOVA)에 이어 터키 사후 검정 (Tukey post hoc)으로 수행하였다.

도 9: 동계 종양 모델에서 PD1 및 LAG3 항체의 병용 요법의 생체 내 효능. 10 mg/kg의 용량으로 주 2회 도구 항체로 처리된 종양을 가진 마우스의 개별 성장 곡선을 나타낸다. (A) 결장암종 (MC38)을 가진 마우스를 PBS, 항-LAG3, 항-PD1 또는 항-PD1과 항-LAG3의 조합으로 처리하였다. 흑색종 (B16-F10) (B), 폐암종 (LL/2) (C), 결장암종 (Colon-26) (D) 또는 유방암 (4T1) (E) 종양을 가진 마우스를 PD1 아이소타입, 항-PD1 또는 항-PD1과 항-LAG3의 조합으로 처리하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025]

발명의 상세한 설명

[0026]

정의

[0027]

본 발명의 상기 및 다른 측면 및 실시양태들이 본원의 추가 설명으로부터 명백해질 것이다.

[0028]

지시되지 않거나 달리 정의되지 않는 한, 사용된 모든 용어는 당해 기술 분야에서 당업자에게 명백한 통상의 의미를 가질 것이다. 표준 핸드북, 예컨대 [Sambrook *et al.*, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (2nd Ed.), VoIs. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); Lewin, "Genes IV", Oxford University Press, New York, (1990), 및 Roitt *et al.*, "Immunology" (2nd Ed.), Gower Medical Publishing, London, New York (1989)], 뿐만 아니라 여기에 인용된 일반적인 배경기술을 참고할 수 있다. 또한, 달리 언급하지 않는 한, 상세하게 구체적으로 기술되지 않은 모든 방법, 단계, 기술 및 조작은 당업자에게 명백한 바와 같이 그 자체로 공지된 방식으로 수행될 수 있고 또한 수행되었다. 예를 들어, 표준 핸드북, 위에서 언급한 일반적인 배경 기술 및 그 안에 인용된 다른 참고 문헌을 다시 참조할 수 있다.

[0029]

본원에서 사용된 "하나 (a 및 an)"라는 용어는 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 복수개 (예를 들어, 적어도 하나)를 지칭한다.

[0030]

본원에서 "또는"이라는 용어는 문맥상 달리 명시하지 않는 한, "및/또는"이라는 용어를 의미하도록 사용되고, 상호교환적으로 사용된다.

[0031]

"약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대한 허용 오차 정도를 의미한다. 전형적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값 범위의 20% (%) 이내, 전형적으로 10% 이내, 보다 전형적으로 5% 이내이다.

[0032]

"항체 분자" 또는 "항체" (본원에서 동의어로 사용됨)는 척추동물의 혈액 또는 기타 체액에서 발견할 수 있는 감마 글로불린 단백질로서, 박테리아나 바이러스와 같은 이물질을 식별하고 중화시키기 위해 면역계에 의해 사용된다. 이들은 전형적으로 하나의 유닛을 갖는 단량체, 2개의 유닛을 갖는 이량체 또는 5개의 유닛을 갖는 오량체를 형성하기 위해 각각 2개의 큰 중쇄 및 2개의 작은 경쇄를 갖는 기본 구조 단위로 만들어진다. 항체 분자는 비공유 상호작용에 의해 항원으로 알려진 다른 분자 또는 구조에 결합할 수 있다. 이러한 결합은 항체 분자가 높은 친화력으로 특정 구조에만 결합한다는 의미에서 특이하다. 항체 분자에 의해 인식되는 항원의 독특한 부분을 에피토프 또는 항원 결정자라고 한다. 에피토프에 결합하는 항체 분자의 부분은 때로 파라토프 (paratope)라고 불리고 항체의 소위 가변 도메인 또는 가변 영역 (Fv)에 존재한다. 가변 도메인은 프레임워크 영역 (FR's)에 의해 이격된 3개의 소위 상보성 결정 영역 (CDR's)을 포함한다.

[0033]

본 발명과 관련하여 CDR's에 대한 언급은 Chothia (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 1987, 196: 901-917)와 Kabat (E.A. Kabat, T.T. Wu, H. Bilofsky, M. Reid-Miller and H. Perry, Sequence of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda (1983))의 정의에 기초한다.

[0034]

일부 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE의 중쇄 불변 영역; 특히 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 (예를 들어, 인간)의 중쇄 불변 영역으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 카파 또는 람다 (예를 들어, 인간)의 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역을 갖는다. (예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 당질화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능 및/또는 보체 기능의 특성 중 하나 이상을 증가시키거나 감소시키기 위해) 항체의 특성을 변형시키기 위해 불변 영역을 변경, 예를 들어 돌연변이화시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 이펙터 기능을 갖고 보체를 고정시킬 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체는 이펙터 세포를 동원하거나 보체를 고정시키지 않는다. 특정 실시양태에서, 항체는 Fc

수용체에 결합하는 능력이 감소되었거나 또는 결합 능력이 없다. 예를 들어, 이는 Fc 수용체에 대한 결합을 지지하지 않는 아이소타입 또는 서브 타입, 단편 또는 다른 돌연변이체일 수 있으며, 예를 들어 이는 돌연변이화되거나 결실된 Fc 수용체 결합 영역을 갖는다.

[0035] 항체 불변 영역은 일부 실시양태에서 변경된다. 항체 불변 영역을 변경시키는 방법은 당 업계에 공지되어 있다. 기능이 변경된, 예를 들어 세포상의 FcR 또는 보체의 C1 성분과 같이 이팩터 리간드에 대해 변경된 친화도를 가지는 항체는 항체의 불변 부분의 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 잔기로 대체함으로써 생성될 수 있다 (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 EP 388, 151 A1, 미국 특허 제5,624,821호 및 미국 특허 제 5,648,260호 참조). 인간 IgG4에서 S228P (EU 명명법, Kabat 명명법으로 S241P)와 같은 항체 구조를 안정화시키는 아미노산 돌연변이 또한 고려된다. 뮤린이나 다른 종에 적용되는 경우, 면역글로불린이 이를 기능을 감소시키거나 제거하는 유사한 유형의 변경이 기술될 수 있다.

[0036] 본원에 사용된 용어 "가변 도메인"은 당 업계에 공지되어 있고 이하 각각 "프레임워크 영역 1" 또는 "FR1"; "프레임워크 영역 2" 또는 "FR2"; "프레임워크 영역 3" 또는 "FR3"; 및 "프레임워크 영역 4" 또는 "FR4"로서 후술되는 4개의 "프레임워크 영역"으로 기본적으로 이루어진 항체 분자의 영역을 의미한다 (여기서, 프레임워크 영역은 당 업계에 공지되어 있고 이하 각각 "상보성 결정 영역 1" 또는 "CDR1", "상보성 결정 영역 2" 또는 "CDR2" 및 "상보성 결정 영역 3" 또는 "CDR3"으로서 후술되는 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"에 의해 차단된다). 따라서, 면역글로불린 가변 도메인의 일반 구조 또는 순서는 다음과 같이 표시할 수 있다: FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4. 항원-결합 부위를 운반함으로써 항원에 대한 항체에 특이성을 부여하는 것은 면역글로불린 가변 도메인(들)이다.

[0037] "가변 중 (또는 VH)" 및 "가변 경 (또는 VL)"이란 항체 분자의 중쇄 또는 경쇄의 가변 도메인을 각각 지칭한다.

[0038] 업계에서는 항체 분자를 추가로 개발하여 의학 및 기술 분야에서 다목적 도구로 만들었다. 따라서, 본 발명과 관련하여, 용어 "항체 분자" 또는 "항체"는 예를 들어, 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 포함하는 자연계에서 발견될 수 있는 항체를 포함할 뿐만 아니라, 항원에 대한 결합 특이성 및 항체 분자의 가변 도메인에 대한 구조적 유사성을 갖는 적어도 하나의 파라토프를 포함하는 모든 분자를 포함한다.

[0039] 따라서, 본 발명에 따른 항체 분자는 모노클로날 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 항체의 단편, 특히 Fv, Fab, Fab', 또는 F(ab')₂ 단편, 단일 사슬 항체, 특히 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 소형 모듈 면역 약제 (SMIP), 도메인 항체, 나노바디, 디아바디를 포함한다.

[0040] 모노클로날 항체 (mAb)는 아미노산 서열이 동일한 단일특이적 항체이다. 이들은 골수종 (B 세포 암) 세포와 특이적 항체-생성 B 세포의 융합 클론을 나타내는 하이브리드 세포주 (하이브리도마라고 칭한다)로부터 하이브리도마 기술에 의해 제조할 수 있다 [Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256:495-7]. 대안으로, 모노클로날 항체는 숙주 세포에서 재조합 발현에 의해 제조될 수 있다 [Norderhaug L, Olafsen T, Michaelsen TE, Sandlie I. (May 1997). "Versatile vectors for transient and stable expression of recombinant antibody molecules in mammalian cells.". J Immunol Methods 204 (1): 77-87].

[0041] 사람에게 적용하는 경우, 마우스와 같은 다른 종으로부터 최초 유래된 항체의 면역원성을 감소시키는 것이 종종 바람직하다. 이것은 키메라 항체의 작제 또는 "인간화"라고 하는 과정에 의해 달성될 수 있다. 본 문맥에서, "키메라 항체"는 상이한 종 (예를 들면, 사람)으로부터 유도된 서열 부분 (예를 들면, 불변 도메인)에 융합된, 한 종 (예를 들면, 마우스)으로부터 유도된 서열 부분 (예를 들면, 가변 도메인)을 포함하는 항체인 것으로 이해된다. "인간화 항체"는 비인간 종으로부터 최초 유도된 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 특정 아미노산들은 가변 도메인의 전체 서열이 인간 가변 도메인의 서열과 보다 가깝게 유사하도록 돌연변이화된 항체이다. 항체를 키메라화 및 인간화하는 방법은 본 분야에 잘 알려져 있다 [Billette R, Lobuglio AF. "Chimeric antibodies". Int Rev Immunol. 1993;10(2-3):165-76; Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). "Reshaping human antibodies for therapy". Nature: 332:323].

[0042] 또한, 인간 계놈으로부터 유도된 서열을 기초로 항체를 생성하는 기술이 개발되었고, 예로는 파아지 디스플레이 또는 유전자이식 동물의 사용을 들 수 있다 [WO 90/05144; D. Marks, H.R. Hoogenboom, T.P. Bonnert, J. McCafferty, A.D. Griffiths and G. Winter (1991) "By-passing immunisation. Human antibodies from V-gene libraries displayed on phage." J.Mol.Biol., 222, 581-597; Knappik et al., J. Mol. Biol. 296: 57-86, 2000; S. Carmen and L. Jermutus, "Concepts in antibody phage display". Briefings in Functional

Genomics and Proteomics 2002 1(2):189-203; Lonberg N, Huszar D. "Human antibodies from transgenic mice". Int Rev Immunol. 1995;13(1):65-93.; Brueggemann M, Taussig MJ. "Production of human antibody repertoires in transgenic mice". Curr Opin Biotechnol. 1997 Aug;8(4):455-8]. 이러한 항체는 본 발명의 맥락에서 "인간 항체"이다.

[0043] 본 발명에 따른 항체 분자는 또한 항원 결합 성질을 보유하는 분자의 단편, 예를 들면, Fab, Fab' 또는 F(ab')₂ 단편을 포함한다. 이와 같은 단편은 항체 분자의 단편화에 의해, 예를 들면, 단백질분해성 소화에 의해, 또는 이러한 단편의 재조합 발현에 의해 수득할 수 있다. 예를 들면, 항체 분자 소화는 통상적인 기술의 수단에 의해, 예를 들면, 파파인 또는 펩신을 사용하여 달성할 수 있다 (WO 94/29348 참조). 항체의 파파인은 전형적으로 각각 단일 항원 결합 부위를 갖는 두 개의 동일한 항원 결합 단편, 소위 Fab 단편과 나머지 Fc 단편을 생성한다. 펩신 처리는 F(ab')₂를 생성한다. Fab 분자에서, 가변 도메인은 각각 바람직하게는 인간 기원의 면역글로불린 불변 도메인에 융합된다. 따라서, 중쇄 가변 도메인은 CH₁ 도메인 (소위 Fd 단편)에 융합될 수 있고, 경쇄 가변 도메인은 CL 도메인에 융합될 수 있다. Fab 분자는 숙주 세포에서 각각의 핵산의 재조합 발현에 의해 생성될 수 있다 (하기 참조).

[0044] 항체 분자의 가변 도메인 또는 이러한 가변 도메인으로부터 유도된 분자를 상이한 문자 상황에 도입하는 다수의 기술이 개발되었다. 이러한 것들도 또한 본 발명에 따른 "항체"로서 고려되어야 한다. 일반적으로, 이들 항체 분자들은 천연 항체 분자에 비하여 크기가 작으며 단일 아미노산 쇄를 포함하거나 다수의 아미노산 쇄로 구성될 수 있다. 예를 들면, 단일쇄 가변 단편(scFv)은 항체 분자의 중쇄와 경쇄의 가변 영역들이 짧은 링커, 보통 세린(S) 또는 글리신(G)과 함께 연결된 융합체이다 [WO 88/01649; WO 91/17271; Huston et al; International Reviews of Immunology, Volume 10, 1993, 195-217]. "단일 도메인 항체" 또는 "나노바디"는 단일 Ig-유사 도메인에서 항원-결합 부위를 갖는다 [WO 94/04678; WO 03/050531, Ward et al., Nature. 1989 Oct 12;341(6242):544-6; Revets et al., Expert Opin Bioi Ther. 5(1): 111-24, 2005]. 동일하거나 상이한 항원에 대해 결합 특이성을 갖는 하나 이상의 단일 도메인 항체는 함께 연결될 수 있다. 디아바디는 2개의 가변 도메인을 포함한 2개의 아미노산 쇄로 구성된 2가 항체 분자이다 [WO 94/13804, Holliger et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jul 15;90(14):6444-8]. 항체-유사 분자의 다른 예는 면역글로불린 상과(supfamily) 항체이다 [IgSF; Srinivasan and Roeske, Current Protein Pept. Sci. 2005, 6(2): 185-96]. 상이한 개념에 의해 소위 소형 모듈 면역약제(SMIP)가 제공되었고, 이것은 단일쇄 힌지(hinge)에 연결된 Fv 도메인, 및 불변 도메인 CH1이 결여된 이펙터 도메인을 포함한다 [WO 02/056910].

[0045] 항체 분자는 항체 분자의 특성에 목적하는 영향을 갖는 다른 분자 실체(entity)에 (융합 단백질로서) 융합되거나 (공유 또는 비공유 결합에 의해) 결합될 수 있다. 예를 들어, 특히 단일쇄 항체 또는 도메인 항체의 경우에, 예를 들면, 혈액과 같은 체액에서의 항체 분자의 약동학적 성질인 안정성을 향상시키는 것이 필요할 수 있다. 이와 관련하여 다수의 기술이 개발되었고, 특히 순환에서 항체 분자들의 반감기를 연장하는 기술이 개발되었으며, 이러한 기술의 예로는 폐길화 [WO 98/25971; WO 98/48837; WO 2004081026], 항체 분자를 알부민과 같은 혈청 단백질에 대해 친화력을 갖는 다른 항체 분자에 융합 또는 공유 부착시키는 것 [WO 2004041865; WO 2004003019] 또는 항체 분자를 알부민 또는 트랜스페린과 같은 혈청 단백질의 전부 또는 일부와의 융합 단백질로서 발현시키는 것 [WO 01/79258]이 포함된다.

[0046] 교환 가능하게 사용될 수 있는 용어 "에피토프" 및 "항원 결정자"는 본 발명의 항체 분자와 같은 항원-결합 분자, 특히 상기 분자의 항원-결합 부위에 의해 인식되는 폴리펩티드와 같은 거대 분자 부분을 지칭한다. 에피토프는 항체 분자에 대한 최소 결합 부위를 정의하며, 따라서 항체 분자의 특이성 표적을 나타낸다.

[0047] 특정 에피토프, 항원 또는 단백질에 대해 (또는 그의 적어도 일부분, 단편 또는 에피토프에 대해) "친화력을 가지고" 및/또는 "특이성을 가지며", "그와 결합", "그에 결합", "특이적으로 결합" 또는 "그에 특이적으로 결합" 할 수 있는 항체 분자는 상기 에피토프, 항원 또는 단백질에 대해 "대한" 또는 "대항한다"고 언급되거나, 또는 그러한 에피토프, 항원 또는 단백질에 대해 "결합하는" 분자이다.

[0048] 일반적으로, 용어 "특이성"은 특정 항원 결합 분자 또는 항원 결합 단백질 (예컨대 면역글로불린, 항체, 면역글로불린 단일 가변 도메인)이 결합할 수 있는 상이한 타입의 항원 또는 에피토프의 수를 지칭한다. 항원-결합 단백질의 특이성은 그의 친화력 및/또는 결합력에 기초하여 결정될 수 있다. 항원과 항원 결합 단백질의 해리에 대한 평형 상수 (K_D)로 표시되는 친화력은 항원 결합 단백질상의 항원 결합 부위와 에피토프 사이의 결합 강도를 측정하기 위한 척도이다; K_D 값이 작을수록 에피토프와 항원-결합 분자 사이의 결합 강도가 강해진다 (대안적으

로, 친화력은 또한 $1/K_D$ 인 친화력 상수 (K_A)로서 표시될 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이 (예를 들어, 본원에서의 추가적인 개시에 기초하여), 친화도는 관심있는 특정 항원에 따라 그 자체로 공지된 방식으로 결정될 수 있다. 결합도는 항원-결합 분자 (본 발명의 항체와 같은)와 관련 항원 사이의 결합 강도의 척도이다. 결합도는 항원 결합 분자상의 에피토프와 그것의 항원 결합 부위 사이의 친화력 및 항원 결합 분자 상에 존재하는 관련 결합 부위의 수 모두에 관련된다.

[0049] 전형적으로, 항원-결합 단백질 (본 발명의 항체 분자와 같은)은 $10E-5$ 내지 $10E-14$ 몰/리터 (M) 이하, 바람직하게는 $10E-7$ 내지 $10E-14$ 몰/리터 (M) 이하, 보다 바람직하게는 $10E-8$ 내지 $10E-14$ 몰/리터, 보다 더 바람직하게는 $10E-11$ 내지 $10E-13$ 의 해리 상수 (K_D) (예를 들어 당 업계에 공지되어 있는 Kinexa 분석에서 측정된 경우), 및/또는 적어도 $10E7$ ME-1, 바람직하게는 적어도 $10E8$ ME-1, 보다 바람직하게는 적어도 $10E9$ ME-1, 예컨대 적어도 $10E11$ ME-1의 결합 상수 (K_A)로 결합할 것이다. $10E-4$ M보다 큰 모든 K_D 값은 일반적으로 비특이적 결합을 나타내는 것으로 간주된다. 바람직하게는, 본 발명의 항체는 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 보다 바람직하게는 10 nM 미만, 예를 들어 500 pM 미만의 K_D 로 원하는 항원에 결합할 것이다. 항원-결합 단백질의 항원 또는 에피토프에 대한 특이적 결합은 예를 들어 본원에 기술된 분석, 스캐차드 (Scatchard) 분석 및/또는 방사면역 측정법 (RIA), 효소 면역 분석법 (EIA) 및 샌드위치 경쟁 분석법과 같은 경쟁적 결합 분석, 및 업계에 그 자체로 공지된 그의 다양한 변형을 비롯해, 그 자체로 알려진 임의의 적합한 방법으로 결정될 수 있다.

[0050] 항체 분자의 결합 친화력은 친화력 성숙으로 알려진 방법 [Marks et al., 1992, Biotechnology 10:779-783; Barbas, et al., 1994, Proc. Nat. Acad. Sci., USA 91:3809-3813; Shier et al., 1995, Gene 169:147-155]에 의해 증가시킬 수 있다. 따라서, 친화력 성숙 항체 또한 본 발명에 포함된다.

[0051] "경쟁" 또는 "교차 경쟁"이라는 용어는 항체 분자, 예를 들어, 본 발명의 항-PD1 또는 LAG3 항체 분자의 표적, 예를 들어, 인간 PD1 또는 LAG3에 대한 결합을 방해하는 항체 분자의 능력을 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 결합에 대한 방해는 직접적 또는 간접적일 수 있다 (예를 들어, 항체 분자 또는 표적의 알로스테리 조절을 통해). 항체 분자가 다른 항체 분자의 표적에 대한 결합을 방해할 수 있는 정도, 따라서 경쟁할 수 있는지의 여부는 경쟁 결합 분석, 예를 들어 FACS 분석, ELISA 또는 BIACORE 분석을 사용하여 결정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 경쟁 결합 분석은 정량적 경쟁 분석이다. 일부 실시양태에서, 제1 항-PD1 또는 LAG3 항체 분자는 제1 항체 분자의 표적에 대한 결합이 경쟁 결합 분석 (예를 들어, 본원에 기재된 경쟁 분석)에서 10% 이상, 예를 들어 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 감소되는 경우 제2 항-PD1 또는 LAG3 항체 분자와 표적에 대한 결합에 대해 경쟁한다고 언급된다.

[0052] 본원에 개시된 조성물 및 방법은 특정된 서열을 가지거나, 또는 특정된 서열과 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어, 특정된 서열과 적어도 85% , 90% , 95% 이상 동일한 서열을 갖는 폴리펩티드 및 핵산을 포함한다. 아미노산 서열과 관련하여, 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 및 제2 아미노산 서열이 공통 구조적 도메인 및/또는 공통 기능 활성을 가질 수 있도록 제2 아미노산 서열에 정렬된 아미노산 잔기와 i) 동일하거나 또는 ii) 그에 보존적 치환인 충분하거나 최소 수의 아미노산 잔기를 함유하는 제1 아미노산을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, 기준 서열, 예를 들어 아미노산 서열은 본원에 제공된 서열과 적어도 약 85% , 90% , 91% , 92% , 93% , 94% , 95% , 96% , 97% , 98% 또는 99% 동일성을 가지는 공통 구조 도메인을 함유한다. 뉴클레오티드 서열과 관련하여, 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열이 공통 기능 활성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하거나 공통 구조적 폴리펩티드 도메인 또는 공통 기능적 폴리펩티드 활성을 코딩하도록 제2 핵산 서열에서 정렬된 뉴클레오티드와 동일한 충분하거나 최소 수의 뉴클레오티드를 함유하는 제1 핵산 서열을 지칭하는데 사용된다. 예를 들어, 뉴클레오티드 서열은 기준 서열에 대해 적어도 약 85% , 90% , 91% , 92% , 93% , 94% , 95% , 96% , 97% , 98% 또는 99% 동일성을 가진다.

[0053] 2 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 문맥에서 "동일" 또는 "퍼센트 동일성"이란 용어는 비교하였을 때 동일하고 최대한 대응되도록 정렬된, 특정된 퍼센트의 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기를 가지거나 동일한 2 이상의 서열 또는 부분 서열들을 지칭한다. 퍼센트 동일성을 결정하기 위해, 서열은 최적의 비교 목적을 위해 정렬된다 (예를 들어, 제2 아미노 또는 핵산 서열과의 최적 정렬을 위해 제1 아미노산의 서열 또는 핵산 서열에 캡이 도입될 수 있다). 이어서, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오티드 위치의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 비교한다. 제1 서열의 위치가 제2 서열의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드에 의해 점유된 경우, 분자는 그 위치에서 동일하다. 두 서열 간의 퍼센트 동일성은 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다 (즉, % 동일성 = 동일한 위치의 수/전체 위치의 수 (예를 들어, 중첩 위치) $\times 100$). 일부

실시양태에서, 비교되는 2개의 서열은 적합하다면 캡이 서열 내에 도입된 후 동일한 길이이다 (예를 들어, 비교되는 서열을 넘어서 연장되는 추가 서열을 배제한다). 예를 들어, 가변 영역 서열이 비교될 때, 선도 및/또는 불변 도메인 서열은 고려되지 않는다. 두 서열 간의 서열 비교를 위해, "상응하는" CDR은 양 서열에서 동일한 위치에 있는 CDR을 의미한다 (예를 들어, 각 서열의 CDR-H1).

[0054] 두 서열 간의 % 동일성 또는 % 유사성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 수행할 수 있다. 두 서열의 비교에 이용되는 수학적 알고리즘의 바람직한 비제한적인 예는 [Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, modified as in Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877]이다. 이러한 알고리즘은 [Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 통합되어 있다. 관심있는 단백질을 코딩하는 핵산에 상동인 뉴클레오티드 서열을 얻기 위해 NBLAST 프로그램, score = 100, wordlength = 12로 BLAST 뉴클레오티드 검색을 수행할 수 있다. 관심있는 단백질과 상동인 아미노산 서열을 얻기 위해 XBLAST 프로그램, score = 50, wordlength = 3으로 BLAST 단백질 검색을 수행할 수 있다. 비교 목적을 위한 캡 정렬을 얻기 위해, Gapped BLAST를 [Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 기재된 바와 같이 이용할 수 있다. 대안적으로, PSI-Blast를 사용하여 문자 간의 거리 관계를 검출하는 반복 검색을 수행할 수 있다 (상동). BLAST, Gapped BLAST 및 PSI-Blast 프로그램을 사용하는 경우, 각 프로그램 (예: XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 이용될 수 있다. 서열의 비교에 이용되는 수학적 알고리즘의 또 다른 바람직한 비제한적 예는 Myers and Miller, CABIOS (1989)의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 통합된다. 아미노산 서열을 비교하기 위한 ALIGN 프로그램을 이용하는 경우, PAM120 중량 잔기 표, 캡 길이 패널티 12 및 캡 패널티 4가 사용될 수 있다. 서열 분석을 위한 추가적인 알고리즘은 당 업계에 공지되어 있으며 [Torellis and Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5]에 기술된 바와 같은 ADVANCE 및 ADAM; 및 [Pearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444-8]에 기술된 바와 같은 FASTA를 포함한다. FASTA 내에서, ktup은 검색의 민감도와 속도를 설정하는 제어 옵션이다. ktup = 2인 경우, 비교되는 두 서열의 유사한 영역은 정렬된 잔기의 쌍을 관찰함으로써 발견된다; ktup = 1이면 단일 정렬된 아미노산을 조사한다. ktup은 단백질 서열의 경우 2 또는 1로, DNA 서열의 경우 1에서 6까지 설정할 수 있다. ktup을 지정하지 않으면 디폴트값은 단백질의 경우 2이고 DNA의 경우 6이다. 대안적으로, 단백질 서열 정렬은 [Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266:383-402]에 기술된 바와 같은 CLUSTAL W 알고리즘을 사용하여 수행할 수 있다.

[0055] 아미노산 잔기는 당 업계에 일반적으로 공지되고 합의된 표준 3 문자 또는 1 문자 아미노산 코드에 따라 표시될 것이다. 2개의 아미노산 서열을 비교할 때, 용어 "아미노산 차이"는 제2 서열과 비교하여 기준 서열의 위치에서 지시된 수의 아미노산 잔기의 삽입, 결실 또는 치환을 의미한다. 치환(들)의 경우, 그러한 치환(들)은 바람직하게는 보존적 아미노산 치환(들)일 것이며, 이는 아미노산 잔기가 유사한 화학 구조의 다른 아미노산 잔기로 대체되고 폴리펩티드의 기능, 활성 또는 다른 생물학적 성질에 관해 영향을 거의 또는 실질적으로 갖지 않음을 의미한다. 이러한 보존적 아미노산 치환은 당 분야에, 예를 들어 WO1998/49185호로부터 잘 알려져 있으며, 여기서 보존적 아미노산 치환은 바람직하게는 하기 그룹 (i) 내지 (v) 내의 하나의 아미노산이 동일한 그룹 내의 다른 아미노산 잔기에 의해 치환된 치환이다 (i) 작은 지방족, 비극성 또는 약간 극성인 잔기: Ala, Ser, Thr, Pro 및 Gly; (ii) 극성의 음으로 하전된 잔기 및 그들의 (비하전된) 아미드: Asp, Asn, Glu 및 Gln; (iii) 극성의 양으로 하전된 잔기: His, Arg 및 Lys; (iv) 큰 지방족 비극성 잔기: Met, Leu, Ile, Val 및 Cys; 및 (v) 방향족 잔기: Phe, Tyr 및 Trp. 특히 바람직한 보존적 아미노산 치환은 다음과 같다: Ala에서 Gly 또는 Ser로; Arg에서 Lys로; Asn에서 Gln 또는 His로; Asp에서 Glu로; Cys에서 Ser로; Gln에서 Asn으로; Glu에서 Asp로; Gly에서 Ala 또는 Pro로; His에서 Asn 또는 Gln으로; Ile에서 Leu 또는 Val로; Leu에서 Ile 또는 Val로; Lys에서 Arg, Gln 또는 Glu로; Met에서 Leu, Tyr 또는 Ile로; Phe에서 Met, Leu 또는 Tyr로; Ser에서 Thr로; Thr에서 Ser로; Trp에서 Tyr로; Tyr에서 Trp 또는 Phe로; Val에서 Ile 또는 Leu로.

[0056] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"(단일 사슬인 경우)은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0057] 용어 "핵산", "핵산 서열", "뉴클레오티드 서열" 또는 "폴리뉴클레오티드 서열" 및 "폴리뉴클레오티드"는 상호 교환적으로 사용된다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "단리된 (isolated)"은 원래 또는 자연 환경 (예를 들어, 자연 발생인 경우 천연 환경)으로부터 제거되는 물질을 지칭한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 존재하는 자연 발생 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 단리된 것이 아니지만, 인간이 개입하여 자연계에서 공존하는 물질의 일부 또는 전부로부터 분리된 동일한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 단리된 것이다. 그러한 폴리뉴클레오티드는 벡터의 일부일 수 있고/있거나 그러한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 조성물의 일부일 수 있고, 그러한 벡터 또는 조성물은 자연

계에서 발견되는 환경의 일부가 아니라는 점에서 여전히 단리된 것일 수 있다.

[0059] 바람직하게는, 핵산은 이 핵산 문자가 적어도 하나의 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 백터의 일부일 것이며, 여기서 조절 서열은 프로모터, 인핸서 또는 종결 서열, 가장 바람직하게는 이종 프로모터, 인핸서 또는 종결 서열일 수 있다.

발명의 상세한 설명

항-PD1 항체에 관한 본 발명의 실시양태

[0062] 상기에서 상세히 설명한 바와 같이, PD1은 T-세포 활성 및 따라서 면역계 활성을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 상이한 광범위 암 환경에서 길항성 항-PD1 항체 문자가 T 세포 활성을 증가시켜 면역계를 활성화시킴으로써 종양을 공격하게 되고 이에 따라 암을 치료할 수 있는 것으로 나타났다.

[0063] 그러나, 기존의 항-PD1 항체 문자는 부작용과 관련된 문제를 겪고 있으며 상당 비율의 환자가 치료에 반응하지 않는다. 따라서, 종래 기술과 비교할 때 개선된 치료 지수를 갖는 다른 항-PD1 항체 문자를 동정할 필요가 있다. 이러한 문자는 단일 요법에서, 그리고 추가적인 치료제, 특히 T-세포 활성화의 다른 조절제와 함께 사용될 수 있다.

[0064] 이러한 배경으로, 본 발명자들은 추가의 항-PD1 항체를 생성하고자 하였다. PD1에 대한 선조 뮤린 항체 (77E11이라 칭함)로부터 시작하여, 본 발명의 대상 항-PD1 항체 문자인 5개의 인간화된 유도체를 제조하였다. 본 발명의 항-PD1 항체 문자는 PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 및 PD1-5로 칭해진다.

[0065] 시험관 내 T-세포 활성화 검정 (실시예 4에서 추가로 기술됨)을 사용하여 본 발명의 대표적인 항-PD1 항체의 기능적 특성을 조사하였다. 실시예 12 및 도 8에서 알 수 있는 바와 같이, 시험된 항체는 항-LAG3 항체와 조합하였을 때 기준 항-PD1/LAG3 항체 조합물과 비교하여 더 높은 수준으로 T-세포 활성화를 유도할 수 있었고, 이는 기준 항-PD1 항체보다 더 바람직한 치료 활성을 가짐을 제시한다.

[0066] 인식할 수 있는 바와 같이, 선행 기술의 기준 항-PD1 항체보다 T-세포 활성화를 보다 효과적으로 유도하는 본 발명의 항-PD1 항체의 이러한 놀라운 능력은 선행 기술의 기준 항-PD1 항체보다 더 낮은 투여량에서 암을 치료할 수 있고 따라서 원치 않는 부작용을 덜 나타내는 치료적 응용을 가능케 할 수 있음을 시사한다.

[0067] 본 발명자들은 상기 데이터에 고무되어, 본 발명의 항-PD1 항체 문자의 다양한 다른 기능적 특성을 추가로 조사하였다. 이 평가에 생체 내 약동학적 성질의 결정이 포함되었다. 실시예 7에 요약되고 도 5에 도시된 바와 같이, 사이노몰거스 원숭이에서 측정되었을 때, 1 mg/kg의 정맥 내 용량에서 본 발명의 항-PD1 항체의 실시예에서 관찰된 종말 제거 반감기는 선행 기술의 항-PD1 항체보다 1.5 내지 2배 더 높았다.

[0068] 당 업계에 공지된 항-PD1 항체와 대조적으로, 이는 본 발명의 항-PD1 항체가 11일의 혈청 반감기를 갖는다는 것을 제시한다. 이것은 이하 실시예에서 알 수 있는 바와 같이, 전형적으로 0.3-3 mg/kg의 용량 범위에서 4 내지 6일의 반감기를 갖는 공지된 기준 항-PD1 항체 문자와 대조적이다. 청구된 항체 문자의 이러한 놀라운 특징은 환자가 선행 기술의 것으로 처리되는 것보다 덜 빈번하게 본 발명의 항체로 처리되는 것을 허용할 수 있으며, 이것은 감소된 투여 빈도의 형태 또는 사용되는 항체의 감소된 양으로서 공급될 항체 양의 감소를 의미할 수 있다. 항-PD1 항체 문자가 상기에서 논의된 바와 같이 환자에게 원하지 않는 부작용을 유도할 수 있다는 것을 감안하면, 본 발명의 항-PD1 항체는 선행 기술에 비해 유의적이고 놀라운 임상 이점을 가질 수 있다.

[0069] 따라서, 본 발명의 제1 측면은

[0070] (a) 서열번호 1 (hcCDR1), 서열번호 2 (hcCDR2) 및 서열번호 3 (hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 4 (1cCDR1), 서열번호 5 (1cCDR2) 및 서열번호 6 (1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR; 또는,

[0071] (b) 서열번호 7 (hcCDR1), 서열번호 8 (hcCDR2) 및 서열번호 9 (hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 10 (1cCDR), 서열번호 11 (1cCDR2) 및 서열번호 12 (1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR; 또는,

[0072] (c) 서열번호 13 (hcCDR1), 서열번호 14 (hcCDR2) 및 서열번호 15 (hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 16 (1cCDR1), 서열번호 17 (1cCDR2) 및 서열번호 18 (1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR;

- [0073] 을 포함하는 항-PD1 항체 분자를 제공한다.
- [0074] 상기한 바와 같이, 본 발명의 항-PD1 항체 분자는 PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 및 PD1-5로 칭해진다. 본 발명의 특정 항-PD1 항체 분자에 대한 개별 아미노산 서열의 확인을 용이하게 하는 서열 표가 본원에 제공된다. 이것은 실시예 2의 표 1에 요약되어 있다.
- [0075] 본원에 기재된 바와 같은 CDR 서열에 추가하여, 본 발명의 항체 분자는 면역글로불린 프레임워크 영역 (FR) 서열을 포함한다. 이들 서열은 바람직하게는 인간에서 면역원성이 아니며, 따라서 바람직하게는 인간 또는 인간화된 FR 서열이다. 적합한 인간 또는 인간화된 FR 서열은 당 업계에 공지되어 있다. 특히 바람직한 FR 서열은 완전한 항체 분자 및 이로써 CDR 서열뿐만 아니라 FR 서열을 개시하는, 본원에 나타낸 실시양태로부터 취할 수 있다.
- [0076] 본 발명의 제1 측면의 항체 분자를 제조하는 방법은 당해 분야에 잘 공지되어 있으며, 당업자는 본 발명의 제1 측면의 특징을 갖는 항체 분자를 용이하게 제조할 수 있다. 그러한 방법의 예가 아래에 제공된다.
- [0077] IgG1 또는 IgG4 타입의 것과 같은 2개의 완전한 중쇄 및 2개의 완전한 경쇄를 포함하는 항체 생산에 대해 [Norderhaug et al., J Immunol Methods 1997, 204 (1): 77-87; Kipriyanow and Le Gall, Molecular Biotechnology 26: 39-60, 2004; Shukla et al., 2007, J. Chromatography B, 848(1): 28-39]이 참조된다.
- [0078] 기능적 scFv 분자를 산출하기 위해 숙주 세포 (*E. coli*, *Pichia pastoris*, 또는 포유동물 세포주, 예를 들면 CHO 또는 NS0)에서 scFv 작제물을 코딩하는 핵산의 재조합 발현에 의해 scFv 항체를 제조하는 방법이 또한 공지되었다 [Rippmann et al., Applied and Environmental Microbiology 1998, 64(12): 4862-4869; Yamawaki et al., J. Biosci. Bioeng. 2007, 104(5): 403-407; Sonoda et al., Protein Expr. Purif. 2010, 70(2): 248-253].
- [0079] 오해를 피하기 위해, 본 발명의 제1 측면에 대해 이하에 열거된 각 특정 실시양태들은 또한 본 발명의 독립적인 측면으로 간주될 수 있다.
- [0080] 본 발명의 제1 측면의 바람직한 실시양태는 상기 항체 분자가 인간화 항체 분자인 것이다.
- [0081] 본 발명의 제1 측면의 추가의 바람직한 측면은 상기 항체 분자가 모노클로날 항체, Fab, F(ab')2, Fv 또는 scFv 인 것이다.
- [0082] 용어 "인간화된", "Fab", "F(ab')2", "Fv" 및 "scFv"는 당 업계에 잘 공지되어 있으며 본 명세서의 정의 섹션에서 더 논의된다.
- [0083] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA 및 IgE 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 갖는다. 바람직하게는 중쇄 불변 영역은 S241P 돌연변이를 갖는 IgG4이다.
- [0084] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 카파 또는 람다인 경쇄 불변 영역을 갖는다.
- [0085] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 서열번호 19, 21, 23, 25 및 27 중 어느 하나와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다. 바람직하게는 상기 항체 분자는 서열번호 19, 21, 23, 25 및 27 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0086] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 서열번호 20, 22, 24, 26 및 28 중 어느 하나와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다. 바람직하게는 상기 항체 분자는 빛 서열번호 20, 22, 24, 26 및 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0087] 아미노산 서열 동일성을 계산하는 방법은 당 업계에 잘 알려져 있으며 본 명세서의 정의 섹션에서 더 논의된다.
- [0088] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0089] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다.
- [0090] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0091] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다.
- [0092] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다.

다.

아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.

[0117] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.

[0118] 상기 모든 실시양태에 있어서, "포함하는"이라는 용어를 사용함으로써, 각각의 도메인 또는 문자가 지시된 바와 같은 아미노산 서열로 "구성되는" 실시양태를 또한 포함하는 것으로 이해해야 할 것이다.

[0119] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 10 nM 미만의 해리 상수 (KD)로 인간 PD1에 결합할 수 있다.

[0120] 일부 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 높은 친화력으로 인간 PD1 및 사이 노몰거스 원숭이 PD1에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 높은 친화도는 SPR에 의해 측정되어 10 nM 미만, 예를 들어 9, 8, 7, 6 또는 그 아래의 K_D 를 지칭한다. SPR을 사용하여 K_D 를 결정하기 위한 프로토콜은 이하 실시예에서 제공된다.

[0121] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 마우스 PD1에 결합하지 않는다.

[0122] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 인간 PD1과 인간 PD-L1/L2의 결합을 감소시킬 수 있다. 인간 PD1과 인간 PD-L1/L2의 결합을 결정하기 위한 분석은 이하 실시예에서 제공된다.

[0123] 일부 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 10 nM 미만, 9, 8, 7, 6, 5 또는 4 nM 이하의 IC₉₀으로 PD1에 대한 리간드 PD-L1 및 PD-L2의 결합을 억제할 수 있다. IC₉₀을 결정하기 위한 프로토콜은 이하 실시예에서 제공된다.

[0124] 바람직한 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 항원 특이적 T 세포 반응을 증강시킬 수 있다. 항원-특이적 T 세포 반응을 결정하기 위한 분석은 실시예 4에서 제공된다.

[0125] 본 발명의 추가 측면은 본 발명의 제1 측면 중 어느 하나의 항-PD1 항체 분자의 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0126] 바람직하게는, 핵산 분자는 서열번호 19, 21, 23, 25 또는 27의 중쇄 가변 도메인을 각각 코딩하는 서열번호 71, 73, 75, 77 또는 79의 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 핵산 분자는 서열번호 20, 22, 24, 26 또는 28의 경쇄 가변 도메인을 각각 코딩하는 서열번호 72, 74, 76, 78 또는 80의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0127] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA 분자를 함유하는 발현 벡터를 제공한다. 바람직하게는, 발현 벡터는 서열 번호 71 및/또는 서열번호 72의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 서열번호 73 및/또는 서열번호 74의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 서열번호 75 및/또는 서열번호 76의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 서열번호 77 및/또는 서열번호 78의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 서열번호 79 및/또는 서열번호 80의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA 분자를 함유한다.

[0128] 바람직하게는, 발현 벡터는 또한 각각 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 핵산 분자, 바람직하게는 DNA 분자에 연결된 중쇄의 불변 도메인 및/또는 경쇄의 불변 도메인을 코딩하는 핵산 분자, 바람직하게는 DNA 분자를 포함한다.

[0129] 특히 바람직한 실시양태에서, 두개의 발현 벡터를 사용할 수 있는데, 그 중 하나는 중쇄의 발현을 위한 것이고 다른 하나는 경쇄의 발현을 위한 것으로서, 두 발현 벡터는 재조합 단백질 발현을 위해 숙주 세포 내로 형질감염될 수 있다.

[0130] 바람직하게는, 발현 벡터는 적어도 하나의 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 상기 핵산 분자 또는 핵산 분자들을 포함하는 벡터일 것이며, 상기 조절 서열은 프로모터, 인핸서 또는 종결 서열, 가장 바람직하게는 이종 프로모터, 인핸서, 또는 종결 서열일 수 있다.

[0131] 본 발명의 핵산은 본원에서 주어진 본 발명의 항체에 대한 아미노산 서열에 대한 정보에 기초하여 그 자체로 공지된 방식으로 (예를 들어, 자동화된 DNA 합성 및/또는 재조합 DNA 기술에 의해) 제조되거나 수득될 수 있다.

[0132] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 중쇄를 코딩하는 발현 벡터 및 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 경쇄를 코딩하는 발현 벡터를 갖는 숙주 세포에 관한 것이다.

[0133] 특히 바람직한 실시양태에 따라, 상기 숙주 세포는 포유동물 세포와 같은 진핵 세포이다. 또 다른 실시양태에서, 그러한 숙주 세포는 박테리아 세포이다. 다른 유용한 세포는 효모 세포 또는 다른 진균

세포이다.

- [0134] 적합한 포유동물 세포는 예를 들어 CHO 세포, BHK 세포, HeLa 세포, COS 세포 등을 포함한다. 그러나, 양서 세포, 곤충 세포, 식물 세포 및 이종 단백질의 발현을 위해 당 업계에서 사용되는 임의의 다른 세포가 또한 사용될 수 있다.
- [0135] 항-LAG3 항체 분자 및 항-PD1 항체와의 조합에 관한 본 발명의 실시양태
- [0136] 상기에서 설명한 바와 같이, PD1은 T-세포 활성 및 따라서 면역계 활성을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 상이한 광범위 암 환경에서 길항성 항-PD1 항체 분자가 T 세포 활성을 증가시켜 면역계를 활성화시킴으로써 종양을 공격하고 이에 따라 암을 치료할 수 있는 것으로 나타났다.
- [0137] 길항성 항-PD1 항체와 추가 면역 세포 체크포인트 억제제를 표적으로 하는 항체 분자의 조합은 길항성 항-PD1 항체의 항암 특성을 강화시킬 수 있다는 것이 또한 밝혀졌다. 그러한 체크포인트 억제제 중 하나가 LAG3으로 불린다.
- [0138] PD1과 마찬가지로, LAG3는 T 세포 활성을 매개하는데 역할을 하는 것으로 보인다. 또한, PD1 경로 및 LAG3의 이중 차단이 분자 단독을 차단하는 것보다 항-종양 면역에 더 효과적이라는 것이 당 업계에 공지되어 있다.
- [0139] 이러한 배경으로, 본 발명자들은 단독으로 또는 본 발명의 항-PD1 항체 분자와 조합하여 사용될 수 있는 추가의 항-LAG3 항체 분자를 생성하고자 하였다. LAG3에 대한 전구 뮤린 항체 (496G6으로 명명됨)로 시작하여, 본 발명의 대상 항-LAG3 항체 분자인 5개의 인간화된 유도체를 제조하였다. 본 발명의 항-LAG3 항체 분자는 LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 및 LAG3-5로 지칭된다.
- [0140] 시험관 내 T-세포 활성화 검정 (실시예 12에서 추가로 기술됨)을 사용하여 본 발명의 대표적인 항-LAG3 항체 분자의 기능적 특성을 조사하였다. 실시예 12 및 도 8에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 항-LAG3 항체 분자와 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 조합은 놀랍게도 당 업계에 공지된 기준 항-PD1/LAG3 항체 조합보다 우수하다.
- [0141] 인식할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 항-LAG3 항체 분자와 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 조합의 이러한 우월성은 이들이 선행 기술의 항체 치료제보다 낮은 투여량 수준에서 암을 치료할 수 있고 따라서 원치 않는 부작용을 덜 나타내는 치료적 응용을 가능케 할 수 있음을 시사한다.
- [0142] 항-PD1 및 항-LAG3 항체 분자가 상기 논의한 바와 같이 환자에서 바람직하지 않은 부작용을 유도할 수 있음을 감안한다면, 본 발명의 항-PD1 항체 및 항-LAG3 항체는 낮은 투여량 및/또는 덜 빈번한 투여 체제를 사용함으로써 선행 기술에 비해 유의적이고 놀라운 임상적 이점을 가질 수 있다.
- [0143] 본 발명자들은 상기 데이터에 고무되어, 본 발명의 항-LAG3 항체 분자의 다양한 다른 기능적 특성을 추가로 조사하였다. 이 평가에 본 발명의 항-LAG3 항체 분자의 실시예에 의해 결합된 에피토프의 결정이 포함되었다. 실시예 11에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명자들은 본 발명의 항-LAG3 항체 분자가 인간 LAG-3, LLRRAGVT (서열번호 111) 및/또는 YRAAVHLRDRA (서열번호 112)의 두 상이한 영역에 결합할 수 있다고 결정하였다.
- [0144] 발명자들이 아는 한, 공지된 선행 기술의 항-LAG3 항체는 본 발명의 항-LAG3 항체 분자와 동일한 항원 결정자 결합 프로파일을 갖지 않는다. 어떤 특정 이론에 얹매임이 없이, 본 발명자들은 선행 기술 분자와 비교할 때 본 발명의 항-LAG3 항체 분자와 본 발명의 항-PD1 항체의 조합의 놀라운 개선된 효과는 본 발명의 항-LAG3 항체 분자의 에피토프 결합 프로파일에 기인할 수 있다고 추측하고 있다.
- [0145] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 아미노산 서열 아미노산 서열 LLRRAGVT (서열번호 111) 및/또는 YRAAVHLRDRA (서열번호 112)를 포함하는 인간 LAG3의 에피토프에 결합하는 단리된 항-LAG3 항체 분자를 제공한다. 이러한 분자는 본원에서 "본 발명의 항-LAG3 항체 분자"로서 칭해진다.
- [0146] 본 발명의 에피토프 결합 특성을 갖는 항-LAG3 항체 분자를 제조하는 방법은 당 업계에 익히 공지되었다.
- [0147] 항체 및 항체 단편을 생성하는 방법은 당 업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 항체는 항체 분자의 생체 내 생산의 유도, 면역글로불린 라이브러리의 스크리닝 (Orlandi et al, 1989. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:3833-3837; Winter et al 1991, Nature 349:293-299) 또는 배양물에서 세포주에 의한 모노클로날 항체 분자의 생성을 이용하는 몇몇 방법 중 어느 한 방법으로 생성할 수 있다. 이들은 하이브리도마 기술, 인간 B-세포 하이브리도마 기술, 및 엡스타인-바 바이러스 (EBV)-하이브리도마 기술을 포함하나 이에 한정되지 않는다 (Kohler et al 1975. Nature 256:4950497; Kozbor et al 1985. J. Immunol. Methods 81: 31-42; Cote et al 1983. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:2026-2030; Cole et al 1984. Mol. Cell. Biol. 62:109-120).

- [0148] 이를 방법을 사용하여 당업자가 LAG3에 대해 필요한 특이성을 갖는 결합 부위를 가지는 항체를 제조하는 것은 일상적인 것이다. 이어 후보 항체 분자를 본 발명의 항-LAG3 항체가 요구하는 것과 동일한 에피토프 서열에 결합하는지를 결정하기 위해 에피토프 맵핑을 사용하여 스크리닝할 수 있다. 이러한 에피토프 맵핑 방법은 당업계에 잘 알려져 있고 당업자에 의해 용이하게 채택될 수 있다. 또한, 이러한 방법론의 예가 본 명세서의 실시예 11에 제공된다.
- [0149] 오해를 피하기 위해, 본 발명의 항-LAG3 항체에 대해 이하에 열거된 각 특정 실시양태들은 또한 본 발명의 독립적인 측면으로 간주될 수 있다.
- [0150] 본 발명의 제1 측면의 바람직한 실시양태는 상기 항체 분자가 인간화 항체 분자인 것이다.
- [0151] 추가의 바람직한 실시양태는 상기 항체 분자가 모노클로날 항체, Fab, F(ab')₂, Fv 또는 scFv인 것이다.
- [0152] 용어 "인간화된", "Fab", "F(ab')₂", "Fv" 및 "scFv"는 당업계에 잘 알려져 있으며 본 명세서의 정의 섹션에서 더 논의된다.
- [0153] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA 및 IgE 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 갖는다. 바람직하게는 중쇄 불변 영역은 S241P 돌연변이를 갖는 IgG4이다.
- [0154] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 카파 또는 람다인 경쇄 불변 영역을 갖는다.
- [0155] 추가의 바람직한 실시양태는 상기 항-LAG3 항체 분자가
- [0156] (a) 서열번호 39 (hcCDR1), 서열번호 40 (hcCDR2) 및 서열번호 41 (hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 42 (1cCDR1), 서열번호 43 (1cCDR2) 및 서열번호 44 (1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR; 또는
- (b) 서열번호 45 (hcCDR1), 서열번호 46 (hcCDR2) 및 서열번호 47 (hcCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR 및 서열번호 48 (1cCDR1), 서열번호 49 (1cCDR2) 및 서열번호 50 (1cCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR을 포함하는 것이다.
- [0157] 상기한 바와 같이, 본 발명의 항-LAG3 항체 분자는 LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 및 LAG3-5로 칭해진다. 본 발명의 특정 항-LAG3 항체 분자에 대한 개별 아미노산 서열의 확인을 용이하게 하는 서열 표가 본원에 제공된다. 이것은 실시예 9의 표 6에 요약되어 있다.
- [0158] 본 발명의 항-LAG3 항체 분자를 제조하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 당업자는 항체 분자를 용이하게 제조할 수 있다. 그러한 방법의 예는 본 발명의 제1 측면과 관련하여 상기에 제공되었다.
- [0159] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 51, 53, 55, 57 및 59 중 어느 하나와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다. 바람직하게는 상기 항체 분자는 서열번호 51, 53, 55, 57 및 59 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0160] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 52, 54, 56, 58 및 60 중 어느 하나와 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다. 바람직하게는 상기 항체 분자는 서열번호 52, 54, 56, 58 및 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0161] 아미노산 서열 동일성을 계산하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며 본 명세서의 정의 섹션에서 더 논의된다.
- [0162] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0163] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다.
- [0164] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다.
- [0165] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0166] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다.
- [0167] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다.
- [0168] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다.

- [0169] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0170] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다.
- [0171] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0172] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 갖는다.
- [0173] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0174] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.
- [0175] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0176] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.
- [0177] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0178] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.
- [0179] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0180] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.
- [0181] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0182] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.
- [0183] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0184] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0185] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0186] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0187] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 갖는다.
- [0188] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.
- [0189] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.
- [0190] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.
- [0191] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.
- [0192] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는다.
- [0193] 상기 모든 실시양태에 있어서, "포함하는"이라는 용어를 사용함으로써, 각각의 문자 또는 도메인이 지시된 바와

같은 아미노산 서열로 구성되는 실시양태를 또한 포함하고자 한다.

[0194] 바람직한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 1 nM 미만의 해리 상수 (K_D)로 인간 LAG3에 결합할 수 있다.

[0195] 일부 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 인간 LAG3 및 사이노몰거스 원숭이 LAG3에 고친화력으로 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 높은 친화도는 0.5 nM 미만, 예를 들어 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07 또는 그 아래의 K_D 를 지칭한다. SPR을 사용하여 KD를 결정하기 위한 프로토콜은 이하 실시예에서 제공된다.

[0196] 추가의 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 마우스 LAG3에 결합하지 않는다.

[0197] 추가의 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 하기 특성 중 적어도 하나를 가질 수 있다: (i) 사이노몰거스 원숭이 LAG3에 결합; (ii) 뮤린 LAG3에 대한 결합의 결여; (iii) LAG3의 MHC II에 대한 결합 억제; 및 (iv) 면역 반응 자극.

[0198] 본 발명의 추가의 측면은 의약에 사용하기 위한 본 발명의 항-LAG3 항체 분자를 제공한다.

[0199] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 항-LAG3 항체 분자의 중쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 바람직하게는, 핵산 분자는 서열번호 51, 53, 55, 57 또는 59의 중쇄 가변 도메인을 각각 코딩하는 서열번호 91, 93, 95, 97 또는 99의 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 핵산 분자는 서열번호 52, 54, 56, 58 또는 60의 경쇄 가변 도메인을 각각 코딩하는 서열번호 92, 94, 96, 98 또는 100의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0200] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 항-LAG3 항체 분자의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA 분자를 함유하는 발현 벡터를 제공한다. 바람직하게는 발현 벡터는 서열번호 101 및/또는 서열번호 102의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 서열번호 103 및/또는 서열번호 104의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 서열번호 105 및/또는 서열번호 106의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 서열번호 107 및/또는 서열번호 108의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 서열번호 109 및/또는 서열번호 110의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA 분자를 함유한다.

[0201] 특히 바람직한 실시양태에서, 두개의 발현 벡터를 사용할 수 있는데, 그 중 하나는 중쇄의 발현을 위한 것이고 다른 하나는 경쇄의 발현을 위한 것으로서, 두 발현 벡터는 재조합 단백질 발현을 위해 숙주 세포 내로 형질감염될 수 있다.

[0202] 바람직하게는, 발현 벡터는 적어도 하나의 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 상기 핵산 분자를 포함하는 벡터일 것이며, 상기 조절 서열은 프로모터, 인핸서 또는 종결 서열, 가장 바람직하게는 이종 프로모터, 인핸서, 또는 종결 서열일 수 있다.

[0203] 본 발명의 핵산은 본 발명의 항-PD1 항체와 관련하여 추가로 상술된 바와 같이, 본원에서 주어진 본 발명의 항체에 대한 아미노산 서열에 대한 정보에 기초하여 그 자체로 공지된 방식으로 (예를 들어, 자동화 DNA 합성 및/또는 재조합 DNA 기술에 의해) 제조되거나 수득될 수 있다.

[0204] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 분자의 중쇄를 코딩하는 발현 벡터 및 본 발명의 항-LAG3 항체 분자의 경쇄를 코딩하는 발현 벡터를 갖는 숙주 세포에 관한 것이다.

[0205] 특히 바람직한 실시양태에 따라, 상기 숙주 세포는 포유동물 세포와 같은 진핵 세포, 예를 들면 항-PD1 항체 실시양태와 관련하여 상기에서 이미 개시된 것들이다. 또 다른 실시양태에서, 그러한 숙주 세포는 박테리아 세포이다. 다른 유용한 세포는 효모 세포 또는 다른 진균 세포이다.

[0206] 항-PD1 및 항-LAG3 항체를 포함하는 약학적 조성물, 요소들의 키트, 방법 및 용도에 관한 본 발명의 실시양태.

[0207] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 항-PD1 항체 분자 및 항-LAG3 항체 분자를 포함하는 요소들의 키트를 제공한다. 바람직하게는, 항-LAG3 항체 분자는 본 발명의 항-LAG3 항체 분자이다.

[0208] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 항-LAG3 항체 분자 및 항-PD1 항체 분자를 포함하는 요소들의 키트를 제공한다. 바람직하게는, 항-PD1 항체 분자는 본 발명의 항-PD1 항체 분자이다. 대안적으로, 펩브롤리주맙 또는 니볼루맙과 같은 다른 항-PD1 항체를 이러한 요소들의 키트에 사용할 수 있다.

[0209] 본 발명의 추가의 측면은 본 발명의 항-PD1 항체 분자를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 일 실시양태는 약학적 조성물이 항-LAG3 항체 분자를 추가로 포함하는 것이다. 바람직하게는, 항-LAG3 항체 분자는

본 발명의 항-LAG3 항체 분자이다.

[0210] 본 발명의 추가의 측면은 본 발명의 항-LAG3 항체 분자를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 일 실시양태는 약학적 조성물이 항-PD1 항체 분자를 추가로 포함하는 것이다. 바람직하게는, 항-PD1 항체 분자는 본 발명의 항-PD1 항체 분자이다. 대안적으로, 또 다른 항-PD1 항체, 예컨대 펜트롤리주맙 또는 니볼루맙이 이러한 약학적 조성물에 사용될 수 있다.

[0211] 당업자에게 자명한 바와 같이 상기 내용에 기초하여 상기한 본 발명의 항체 분자를 사용한 질환 (하기에 상세히 기술됨) 치료를 위한 약학적 조성물 및 본 발명의 이러한 약학적 조성물 또는 항체 분자를 사용한 질환 (하기에 상세히 기술됨)의 치료 방법이 개시된다.

[0212] 오해를 피하기 위해, 본 발명의 요소들의 키트 및 약학적 조성물은 전술한 바와 같은 본 발명의 특정 항-PD1 항체 분자 및/또는 항-LAG3 항체 분자 중 임의의 것을 포함할 수 있다.

[0213] 본 발명의 항-PD1 항체 분자 및 본 발명의 항-LAG3 항체 분자가 동일한 투여 경로를 통해 동시에 투여되는 경우, 이들은 상이한 약학 제제 또는 조성물로서, 또는 조합된 약학적 제형 또는 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 항-PD1 항체 분자 및 본 발명의 항-LAG3 항체 분자를 병용 치료 계획의 일부로서 사용하는 경우, 각 항체는 항체 중 하나가 자체 사용되는 경우와 동일한 계획에 따라 동일한 양으로 투여될 수 있으며, 이러한 병용 사용은 시너지 효과를 일으킬 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 그러나, 항체의 병용 사용이 상승 효과를 유발하는 경우에, 여전히 원하는 치료 작용을 달성하면서, 항체 중 하나 또는 둘 모두의 양을 감소시키는 것이 가능할 수 있다. 이는 예를 들어 원하는 약리학적 또는 치료학적 효과를 얻으면서도 항체가 그의 일반적인 양으로 사용될 경우 항체 중 어느 하나 또는 양자의 사용과 관련된 어떤 바람직하지 않은 부작용을 회피, 제한 또는 감소시키는데 유용할 수 있다.

약학적 조성물, 투여 방법, 투여량

[0214] 본 발명은 또한 본 발명의 적어도 하나의 항체 분자를 포함하는 하기에 상세히 설명되는 질환 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 본 발명의 적어도 하나의 항체 분자 또는 전술한 바와 같은 약학적 조성물을 사용하여 질환 (하기에 상세히 기술됨)을 치료하는 방법을 포함하고, 추가로 본 발명의 항체 분자(들) 또는 약학적 조성물을 사용하여 이러한 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 포함한다.

[0215] 본 발명의 항체 분자 및/또는 이를 포함하는 조성물은 사용하고자 하는 특정 약학적 제형 또는 조성물에 따라 임의의 적합한 방식으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 항체 분자 및/또는 이를 포함하는 조성물은 예를 들어, 정맥 내 (iv), 피하 (sc), 근육 내 (im), 복강 내 (ip), 경피 내, 경구로, 설하 (예를 들어, 혀 아래 위치하고 점막을 통해 혀 아래의 모세 혈관망으로 흡수되는 설하용 정제, 스프레이 또는 드롭제의 형태), 비강(내) (비강 분무 형태 및/또는 에어로졸 형태), 국소적으로, 좌제에 의해, 흡입에 의해, 또는 임의의 다른 적절한 방법으로 유효한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다.

[0216] 본 발명의 항체 분자 및/또는 이를 포함하는 조성물은 치료되거나 완화될 질환, 장애 또는 상태를 치료 및/또는 완화시키기에 적합한 치료 계획에 따라 투여된다. 임상의는 일반적으로 치료되거나 완화될 질환, 장애 또는 상태, 질환의 중증도, 그 증상의 중증도, 사용되는 본 발명의 특정 항체 분자, 특정 투여 경로 및 사용되는 약학적 제형 또는 조성물, 환자의 연령, 성별, 체중, 식이, 일반 상태 및 임상의에게 잘 알려진 유사한 인자와 같은 인자에 따라 적합한 치료 계획을 결정할 수 있을 것이다. 일반적으로, 치료 계획은 치료적으로 유효한 양 또는 용량으로 본 발명의 하나 이상의 항체 분자 또는 이를 포함하는 하나 이상의 조성물의 투여를 포함할 것이다.

[0217] 일반적으로, 본원에서 언급된 질환, 장애 및 상태의 치료 및/또는 완화를 위하고 치료할 특정 질환, 장애 또는 상태, 본 발명의 특정 항체 분자의 효력, 특정 투여 경로 및 사용된 특정 약학적 제형 또는 조성물에 따라, 본 발명의 항체 분자는 일반적으로 체중 1 킬로그램 당 0.005 내지 20.0 mg의 양, 바람직하게는 0.05 내지 10.0 mg/kg/용량, 보다 바람직하게는 0.5 내지 10 mg/kg/용량의 용량으로 연속적으로 (예를 들어, 주입에 의해) 또는 보다 바람직하게는 단일 용량으로서 (예컨대, 주 2 회, 주간 또는 월간 용량; 하기 참조)로 투여될 수 있지만, 특히 앞에서 언급한 파라미터에 따라서 상당히 달라질 수 있다. 따라서, 일부 경우에는 위에 주어진 최소 용량 보다 적게 사용하는 것이 충분할 수도 있지만, 다른 경우에는 상한을 초과해야 할 수도 있다. 많은 양을 투여할 때는 하루 동안 다수의 소 용량으로 나누는 것이 권장된다.

[0218] 본 발명의 특정 항체 분자 및 이의 특이적 약동학 및 다른 특성에 따라, 매일, 매초, 3, 4, 5 또는 6 일, 주간, 월간 등으로 투여될 수 있다. 투여 요법은 장기간, 주간 치료를 포함할 수 있다. "장기간"이란 적어도 2 주, 바

람직하게는 수개월 또는 수 년 동안 지속되는 것을 의미한다.

[0220] 본 발명의 항체 분자 및 이를 포함하는 조성물의 효능은 관련된 특정 질병에 따라서 임의의 적합한 시험관 내 분석, 세포-기반 분석, 생체 내 분석 및/또는 그 자체로 공지된 동물 모델, 또는 이들의 임의의 조합을 사용하여 시험될 수 있다. 적합한 분석 및 동물 모델은 당업자에게 명백할 것이며, 예를 들어 하기 실시예에서 사용되는 분석 및 동물 모델을 포함한다.

[0221] 제형

[0222] 약학적 용도로, 본 발명의 항체 분자는 (i) 본 발명의 적어도 하나의 항체 (즉, 본 발명의 항-PD1 항체 또는 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 본 발명의 양 항체를 함께) 및 (ii) 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 애쥬번트 및/또는 안정화제, 및 (iii) 임의로 하나 이상의 추가의 약리학적 활성 폴리펩티드 및/또는 화합물을 포함하는 약학적 제제로서 제형화될 수 있다. "약학적으로 허용가능한"이란 각각의 물질이 개체에게 투여될 때 어떠한 생물학적 또는 달리 바람직하지 않은 효과를 나타내지 않으며 함유되어 있는 약학적 조성물의 다른 성분들 (예를 들어 약학적 활성 성분) 중 어느 하나와 유해한 방식으로 상호 작용하지 않는다는 것을 의미한다. 특정 예는 표준 핸드북, 예컨대 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Company, USA (1990)에서 찾을 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 통상적인 항체 및 항체 단편 및 다른 약학적으로 활성인 단백질에 대해 그 자체로 공지된 임의의 방식으로 제형화되고 투여될 수 있다. 따라서, 또 다른 실시양태에 따라, 본 발명은 적어도 하나의 본 발명의 항체 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 애쥬번트 및/또는 안정화제, 및 임의로 하나 이상의 추가의 약리학적 활성 물질을 함유하는 약학적 조성물 또는 제제에 관한 것이다.

[0223] 정맥 내, 근육 내, 피하 주사 또는 정맥 내 주입과 같은 비경구 투여용 약학적 제제는 예를 들어, 활성 성분을 포함하며 임의로 추가의 용해 또는 희석 단계 후에 주입 또는 주사에 적합한 멀균 용액, 혼탁액, 분산액, 유제 또는 분말일 수 있다. 이러한 제제를 위한 적합한 담체 또는 희석제는 예를 들어 멀균수 및 생리 학적 인산염 완충 염수, 링거액, 텍스트로스 용액 및 헹크 용액과 같은 약학적으로 허용가능한 수성 완충액 및 용액; 물 오일; 글리세롤; 에탄올; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜뿐만 아니라 미네랄 오일, 동물성 오일 및 식물성 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유 및 이들의 적합한 혼합물을 제한없이 포함한다.

[0224] 또한, 본 발명의 항체 분자의 용액은 항균 및 항진균제, 예를 들어, p-하이드록시벤조에이트, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티오메실, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (의 알칼리 금속 염) 등과 같은 미생물의 증식을 방지하기 위한 방부제를 함유할 수 있다. 많은 경우에, 당, 완충액 또는 염화나트륨과 같은 등장제를 포함하는 것이 바람직할 것이다. 임의로, 유화제 및/또는 분산제가 사용될 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 리포솜의 형성, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 흡수를 저연시키는 다른 제제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴이 또한 첨가될 수 있다. 용액은 주사 바이알, 앰풀, 주입 병 등에 채울 수 있다.

[0225] 모든 경우에 있어서 최종 투여 형태는 제조 및 저장 조건하에서 무균, 유동성 및 안정해야 한다. 멀균 주사 용액은 활성 화합물을 필요에 따라 상기 열거한 여러 가지 다른 성분과 적절한 용매에 도입한 다음 필터 멀균하여 제조한다. 멀균 주사 용액의 제조를 위한 멀균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 사전 멀균 여과된 용액에 존재하는 활성 성분과 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조 기술이다.

[0226] 보통, 수용액 또는 혼탁액이 바람직할 것이다. 일반적으로, 본 발명의 항체와 같은 치료 단백질에 적합한 제형은 완충된 단백질 용액, 예컨대 적절한 농도 (예를 들어, 0.001 내지 400 mg/ml, 바람직하게는 0.005 내지 200 mg/ml, 보다 많은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/ml, 보다 바람직하게는 1.0 내지 100 mg/ml, 예컨대 1.0 mg/ml (iv 투여) 또는 100 mg/ml (sc 투여)의 단백질을 포함하는 용액 및 다음과 같은 수성 완충액:

[0227] - 포스페이트 완충 염수, pH 7.4,

[0228] - 다른 인산염 완충액, pH 6.2 내지 8.2,

[0229] - 아세트산염 완충액, pH 3.2 내지 7.5, 바람직하게는 pH 4.8 내지 5.5

[0230] - 히스티딘 완충액, pH 5.5 내지 7.0,

[0231] - 숙신산염 완충액, pH 3.2 내지 6.6,

[0232] - 시트르산염 완충액, pH 2.1 내지 6.2,

- [0233] 및 임의로 용액의 등장성을 제공하기 위한 염(예, NaCl) 및/또는 당(예컨대, 수크로스 및 트레할로스) 및/또는 다른 폴리알콜(예: 만니톨 및 글리세롤)을 포함하는 용액이다.
- [0234] 바람직한 완충 단백질 용액은 220 mM 트레할로스를 첨가함으로써 등장성으로 조정된 25 mM 인산염 완충액, pH 6.5에 용해된 본 발명의 항체를 약 0.05 mg/ml로 포함하는 용액이다. 또한, 다른 제제, 예를 들면, 세제, 예를 들어, 0.02% Tween-20 또는 Tween-80이 이러한 용액에 포함될 수 있다. 피하 적용을 위한 제형은 본 발명의 항체를 상당히 더 높은 농도로, 예컨대 최대 100 mg/ml 또는 심지어 100 mg/ml 초과로 포함할 수 있다. 그러나, 상기 주어진 성분 및 그 양은 오로지 하나의 바람직한 옵션을 나타내고자 한다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다. 이들의 대안 및 변형은 당업자에게 아주 분명할 것이거나, 또는 상기 개시 내용으로부터 출발하여 용이하게 구상될 수 있다.
- [0235] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 본 발명의 항체 분자는 주사기, 주입기 펜, 마이크로펌프 또는 다른 장치와 같이 항체의 투여에 유용한 장치와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0236] 치료적 사용
- [0237] 본 발명의 추가의 측면은 치료적 유효량의 본 발명의 항-PD1 항체 분자를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 상기 방법은 상기 환자에게 항-LAG3 항체 분자를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 바람직하게는, 항-LAG3 항체 분자는 본 발명의 항-LAG3 항체 분자이다.
- [0238] 본 발명의 추가의 측면은 암 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항-PD1 항체 분자를 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 본 측면은 항-LAG3 항체 분자의 추가적인 사용을 추가로 포함한다. 바람직하게는, 항-LAG3 항체 분자는 본 발명의 항-LAG3 항체 분자이다.
- [0239] 본 발명의 또 다른 측면은 암 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 용도이다. 바람직한 실시양태에서, 본 측면은 항-LAG3 항체 분자의 추가적인 사용을 추가로 포함한다. 바람직하게는, 항-LAG3 항체 분자는 본 발명의 항-LAG3 항체 분자이다.
- [0240] 일 실시양태에서, 항-PD1 항체 분자는 항-LAG3 항체 분자와 동시에, 동반하여, 순차적으로, 연속적으로, 교대로 또는 별도로 투여될 것이다.
- [0241] 본 발명의 추가의 측면은 치료적 유효량의 본 발명의 항-LAG3 항체 분자를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 상기 방법은 상기 환자에게 항-PD1 항체 분자를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 바람직하게는, 항-LAG3 항체 분자는 본 발명의 항-PD1 항체 분자이다.
- [0242] 본 발명의 또 다른 측면은 암 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항-LAG3 항체 분자를 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 본 측면은 항-PD1 항체 분자의 추가적인 사용을 추가로 포함한다. 바람직하게는, 항-PD1 항체 분자는 본 발명의 항-PD1 항체 분자이다.
- [0243] 본 발명의 또 다른 측면은 암 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 본 발명의 항-LAG3 항체 분자의 용도이다. 바람직한 실시양태에서, 본 측면은 항-PD1 항체 분자의 추가적인 사용을 추가로 포함한다. 바람직하게는, 항-PD1 항체 분자는 본 발명의 항-PD1 항체 분자이다.
- [0244] 일 실시양태에서, 항-LAG3 항체 분자는 항-PD1 항체 분자와 동시에, 동반하여, 순차적으로, 연속적으로, 교대로 또는 별도로 투여될 것이다.
- [0245] 오해를 피하기 위해, 본 발명의 의학적 용도 측면은 전술한 바와 같은 본 발명의 특정 항-PD1 항체 분자 및/또는 항-LAG3 항체 분자 중 임의의 것을 포함할 수 있다.
- [0246] 그의 생물학적 특성으로 인해, 본 발명의 항체는 암과 같은 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환을 치료하는데 적합하다.
- [0247] 본원에 사용된 용어 "암"은 조직병리학적 유형 또는 침범 단계와 무관하게 모든 유형의 암성 증식 또는 발암 과정, 전이 조직 또는 악성으로 형질전환된 세포, 조직 또는 기관을 포함하는 것을 의미한다. 암성 질환의 예는 고형 종양, 혈액암, 연조직 종양 및 전이성 병변을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 고형 종양의 예로는 악성 종양, 예를 들어 간, 폐, 유방, 림프구, 위장(예: 결장), 비뇨생식관(예: 신장, 요로상피세포), 전립선 및 인두에 영향을 미치는 것과 같은 다양한 장기 계통의 육종 및 암종(선암종 및 편평세포 암종 포함)을 들 수 있으나 이들로만 한정되지 않는다. 선암종에는 대부분의 결장암, 직장암, 신세포 암종, 간암, 비소세포 폐암종, 소장암 및 식도암과 같은 악성 종양이 포함된다. 편평세포 암종에는 예를 들어 폐, 식도, 피부, 두경부, 구강, 항

문 및 자궁 경부에서의 악성 종양을 포함한다. 일 실시양태에서, 암은 흑색종, 예를 들어, 진행 단계의 흑색종이다. 상기 언급된 암의 전이성 병변이 또한 본원에 기술된 방법 및 조성물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다.

- [0248] 본원에 개시된 항체 분자를 사용하여 증식이 저해될 수 있는 예시적인 암은 전형적으로 면역요법에 반응하는 암을 포함한다.
- [0249] 예를 들어, 하기 비제한적인 암, 종양 및 기타 증식성 질환이 본 발명에 따른 항체로 치료될 수 있다: 두경부암; 예를 들어 비소세포 폐암 (NSCLC) 및 소세포 폐암 (SCLC)과 같은 폐암; 예를 들어 신경성 종양 및 중간엽 종양과 같은 종격 신생물; 예를 들어 식도암, 위암 (위장암), 췌장암, 간암 및 담도계암 (예를 들어 간세포 암종 (HCC) 포함) 및 소장 및 대장암 (예: 직장결장암 포함)과 같은 위장 (GI)관 암; 전립선암; 고환암; 부인과 암, 예를 들어 난소암; 예를 들어 유방암종, 호르몬 수용체 양성 유방암, Her2 양성 유방암 및 삼중 음성 유방암과 같은 유방의 암; 내분비계 암; 예를 들어 섬유육종, 횡문근육종, 혈관육종, 카포시육종과 같은 연조직 육종; 예를 들어, 골수종, 골육종, 유잉 종양, 섬유육종, 골연골종, 골아세포종 및 연골모세포종과 같은 뼈의 육종; 중피종; 예를 들어 기저세포 암종, 편평세포 암종, 메르켈 세포 암종 및 흑색종과 같은 피부암; 예를 들어 성상세포종, 교모세포종, 신경교종, 신경아세포종 및 망막아세포종과 같은 중추 신경계 및 뇌의 신생물; 예를 들어 B-세포 비호지킨 림프종 (NHL), T-세포 비호지킨 림프종, 만성 B-세포 림프성 백혈병 (B-CLL), 만성 T-세포 림프성 백혈병 (T-CLL), 호지킨병 (HD), 대형 과립성 림프성 백혈병 (LGL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수양/골수성 백혈병 (AML), 급성 림프성/림프아성 백혈병 (ALL), 다발성 골수종 (MM), 형질세포종 및 골수 이형성 증후군 (MDS)과 같은 림프종 및 백혈병; 및 원발 부위 불명 암.
- [0250] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 암은 폐암, 바람직하게는 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다.
- [0251] 신체에서의 특정 위치/기원을 특징으로 하는 상기 언급된 모든 암, 종양, 신생물 등을 원발성 종양 및 이로부터 유래된 전이성 종양 모두를 포함하는 의미이다.
- [0252] 환자가 PD-L1의 고 발현을 특징으로 하는 암을 갖고/거나 암이 항종양 면역 세포, 예를 들어 종양 침윤 림프구에 의해 침투된 경우 환자는 본 발명의 항체 분자 (본원에 기술된 바와 같이) 치료에 더 잘 반응할 가능성이 있다. 따라서, 본 발명의 일 실시양태는 치료될 환자가 PD-L1의 고 발현을 특징으로 하는 암을 갖고/거나 암이 항-종양 면역 세포에 의해 침윤된 것이다.
- [0253] 또한, 환자가 고-돌연변이 부담을 특징으로 하는 암을 갖는 경우 환자는 본 발명의 항체 분자 (본원에 기술된 바와 같이) 치료에 더 잘 반응할 가능성이 있다. 돌연변이 부담이 얼마나 높은지를 평가할 수 있는 예는 암이 미세위성 불안정성 또는 좋지 않은 DNA 미스매치 복구 효율을 갖는 것이 특징인지를 결정하는 것을 포함한다. 그러한 암은 면역원성이 더 강하고, 따라서 본 발명의 항체 분자와 같은 면역 조절 요법에 반응할 가능성이 더 높다고 생각된다. 따라서, 본 발명의 일 실시양태는 치료될 환자가 고 돌연변이 부담을 특징으로 하는 암을 가지고 있는 것이다.
- [0254] 본 발명의 항체 분자는 제1 라인, 제2 라인 또는 임의의 추가 라인 치료와 관련하여 치료 계획에 사용될 수 있다.
- [0255] 본 발명의 항체 분자는 상기 언급된 질환의 예방, 단기간 또는 장기간 치료에, 임의로는 또한 방사선요법 및/또는 수술과 병용하여 사용될 수 있다.
- [0256] 물론, 상기한 것은 또한 치료적 유효 용량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 상기 질환을 치료하는 다양한 방법에서의 본 발명의 항체 분자의 용도, 이러한 질환 치료용 약제의 제조를 위한 이들 항체 분자의 용도, 이러한 본 발명의 항체 분자를 포함하는 약학적 조성물, 및 본 발명의 이러한 항체를 포함하는 약제의 제제 및/또는 제조 등을 포함한다.
- [0257] 다른 활성 물질 또는 처리와의 병용
- [0258] 본 발명의 항체 분자, 또는 본 발명의 항-PD1 항체와 본 발명의 항-LAG3 항체의 조합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제, 특히 DNA 순상제 또는 암 세포에서 혈관신생, 신호 전달 경로 또는 유사 분열 체크포인트을 억제하는 치료적 활성 화합물 등의 화학요법제로부터 선택되는 것과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0259] 추가의 치료제는 임의로 동일한 약학 제제의 성분으로서, 항체 분자의 투여와 동시에, 또는 그의 투여 전후에 투여될 수 있다.

- [0260] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 제한없이 EGFR, VEGFR, HER2-neu, Her3, 오로라A, 오로라B, PLK 및 PI3 키나제, FGFR, PDGFR, Raf, Ras, KSP, PDK1, PTK2, IGF-R 또는 IR의 억제제의 군으로부터 선택된 하나 이상의 억제제일 수 있다.
- [0261] 추가적인 치료제의 추가 예는 CDK, Akt, src/bcr abl, cKit, cMet/HGF, c-Myc, Flt3, HSP90, 혜지호그 길항제, JAK/STAT의 억제제, Mek, mTor, NFkappaB, 프로테아倨, Rho, wnt 신호 전달 억제제 또는 유비퀴틴화 경로의 억제제 또는 Notch 신호 전달 경로의 또 다른 억제제와 같은 억제제들이다.
- [0262] 오로라 억제제의 예로는 PHA-739358, AZD-1152, AT 9283, CYC-116, R-763, VX-680, VX-667, MLN-8045, PF-3814735가 있다.
- [0263] PLK 억제제의 예로는 GSK-461364이 있다.
- [0264] raf 억제제의 예로는 BAY-73-4506 (또한 VEGFR 억제제), PLX 4032, RAF 265 (또한 VEGFR 억제제), 소라페닙 (또한 VEGFR 억제제) 및 XL 281이 있다.
- [0265] KSP 억제제의 예로는 이스피네십, ARRY-520, AZD-4877, CK-1122697, GSK 246053A, GSK-923295, MK-0731, 및 SB-743921이 있다.
- [0266] src 및/또는 bcr-abl 억제제의 예로는 다사티닙, AZD-0530, 보수티닙, XL 228 (또한 IGF-1R 억제제), 닐로티닙 (또한 PDGFR 및 cKit 억제제), 이마티닙 (또한 cKit 억제제), 및 NS-187이 있다.
- [0267] PDK1 억제제의 예로는 BX-517이 있다.
- [0268] Rho 억제제의 예로는 BA-210이 있다.
- [0269] PI3 키나제 억제제의 예로는 PX-866, BEZ-235 (또한 mTor 억제제), XL 418 (또한 Akt 억제제), XL-147 및 XL 765 (또한 mTor 억제제)가 있다.
- [0270] cMet 또는 HGF의 억제제의 예로는 XL-184 (또한 VEGFR, cKit, Flt3의 억제제), PF-2341066, MK-2461, XL-880 (또한 VEGFR의 억제제), MGCD-265 (또한 VEGFR, Ron, Tie2의 억제제), SU-11274, PHA-665752, AMG-102, 및 AV-299이 있다.
- [0271] c-Myc 억제제의 예로는 CX-3543이 있다.
- [0272] Flt3 억제제의 예로는 AC-220 (또한 cKit 및 PDGFR의 억제제), KW 2449, 레스타우르티닙 (또한 VEGFR, PDGFR, PKC의 억제제), TG-101348 (또한 JAK2의 억제제), XL-999 (또한 cKit, FGFR, PDGFR 및 VEGFR의 억제제), 수니티닙 (또한 PDGFR, VEGFR 및 cKit의 억제제) 및 탄두티닙 (또한 PDGFR 및 cKit의 억제제)이 있다.
- [0273] HSP90 억제제의 예로는 타네스피마이신, 알베스피마이신, IPI-504 및 CNF 2024가 있다.
- [0274] JAK/STAT 억제제의 예로는 CYT-997 (또한 튜불린과 상호작용 함), TG 101348 (또한 Flt3의 억제제) 및 XL-019이 있다.
- [0275] Mek 억제제의 예로는 ARRY-142886, PD-325901, AZD-8330, 및 XL 518이 있다.
- [0276] mTor 억제제의 예로는 템시룰리무스, AP-23573 (VEGF 억제제로도 작용함), 에베롤리무스 (또한 VEGF 억제제), XL-765 (또한 PI3 키나제 억제제) 및 BEZ-235 (또한 PI3 키나제 억제제)가 있다.
- [0277] Akt 억제제의 예로는 페리포신, GSK-690693, RX-0201 및 트리시리빈이 있다.
- [0278] cKit 억제제의 예로는 AB-1010, OSI-930 (VEGFR 억제제로도 작용함), AC-220 (또한 Flt3 및 PDGFR의 억제제), 탄두티닙 (또한 Flt3 및 PDGFR 억제제), 악시티닙 (또한 VEGFR 및 PDGFR의 억제제), XL-999 (또한 Flt3, PDGFR, VEGFR, FGFR의 억제제), 수니티닙 (또한 Flt3, PDGFR, VEGFR의 억제제) 및 XL-820 (VEGFR 및 PDGFR 억제제로서 작용함), 이마티닙 (또한 bcr-abl 억제제), 닐로티닙 (또한 bcr-abl 및 PDGFR의 억제제)이 있다.
- [0279] 혜지호그 길항제의 예로는 IPI-609 및 CUR-61414이 있다.
- [0280] CDK 억제제의 예로는 셀리시클립, AT-7519, P-276, ZK-CDK (또한 VEGFR2 및 PDGFR을 억제함), PD-332991, R-547, SNS-032, PHA-690509, 및 AG 024322가 있다.
- [0281] 프로테아倨 저해제의 예로는 보르테조닙, 카필조닙 및 NPI-0052 (NF카파B의 억제제)가 있다.

- [0282] NFkappaB 경로 억제제의 예로는 NPI-0052이 있다.
- [0283] 유비퀴틴화 경로 억제제의 예로는 HBX-41108이 있다.
- [0284] 바람직한 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-혈관신생제이다.
- [0285] 항-혈관신생제의 예로는 FGFR, PDGFR 및 VEGFR의 억제제 또는 각각의 리간드의 억제제 (예를 들어, 페가타닙 또는 항-VEGF 항체 베마시주맙과 같은 VEGF 억제제) 및 탈리도미드 (이러한 제제는 닌테다닙, 베마시주맙, 모테사닙, CDP-791, SU-14813, 텔라티닙, KRN-951, ZK-CDK (또한 CDK의 억제제), ABT-869, BMS-690514, RAF-265, IMC-KDR, IMC-18F1, IMIDs (면역조절약), 탈리도미드 유도체 CC-4047, 레날리도미드, ENMD 0995, IMC-D11, Ki 23057, 브리바닙, 세디라닙, XL-999 (또한 cKit 및 F1t3의 억제제), 1B3, CP 868596, IMC 3G3, R-1530 (또한 F1t3의 억제제), 수니티닙 (또한 cKit 및 F1t3의 억제제), 악시티닙 (또한 cKit의 억제제), 레스타우르티닙 (또한 F1t3 및 PKC의 억제제), 바탈라닙, 탄두티닙 (또한 F1t3 및 cKit의 억제제), 파조파닙, GW 786034, PF-337210, IMC-1121B, AVE-0005, AG-13736, E-7080, CHIR 258, 소라페닙 토실레이트 (또한 Raf의 억제제), RAF-265 (또한 Raf의 억제제), 반데타닙, CP-547632, OSI-930, AEE-788 (또한 EGFR 및 Her2의 억제제), BAY-57-9352 (또한 Raf의 억제제), BAY-73-4506 (또한 Raf의 억제제), XL 880 (또한 cMet의 억제제), XL-647 (또한 EGFR 및 EphB4의 억제제), XL 820 (또한 cKit의 억제제), 및 닐로티닙 (또한 cKit 및 brc-ab1의 억제제)이 있다.
- [0286] 추가적인 치료제는 또한 EGFR 억제제로부터 선택될 수 있으며, 이는 소분자 EGFR 억제제 또는 항-EGFL 항체일 수 있다. 항-EGFL 항체의 예에는 제한없이 세툭시맙, 파니투무맙, 마투주맙이 있고; 소분자 EGFR 억제제의 예에는 제한없이 게피티닙, 아파티닙, 오시메르티닙 및 올무티닙이 있다. EGFR 조절제에 대한 또 다른 예는 EGF 융합 독소이다.
- [0287] 본 발명의 항체 분자와의 조합에 유용한 EGFR 및 Her2 억제제 중에는 라파티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 세툭시맙, 트라스투주맙, 니모투주맙, 잘루투주맙, 반데타닙 (또한 VEGFR의 억제제), 페르투주맙, XL-647, HKI-272, BMS-599626 ARRY-334543, AV 412, mAB-806, BMS-690514, JNJ-26483327, AEE-788 (또한 VEGFR의 억제제), ARRY-333786, IMC-11F8, 제맵이 있다.
- [0288] 본 발명의 항체 분자와의 치료에서 유리하게 병용될 수 있는 다른 약제는 토시투무맙 및 이브리투모맙 티옥세탄 (2개의 방사성 표지된 항-CD20 항체), 알레투주맙 (항-CD52 항체), 데노수맙 (파글세포 분화 인자 리간드 억제제), 갈릭시맙 (CD80 길항제), 오파투무맙 (CD20 억제제), 자놀리무맙 (CD4 길항제), SGN40 (CD40 리간드 수용체 조절제), 리툭시맙 (CD20 억제제) 또는 마파투무맙 (TRAIL-1 수용체 작용제) 등이 있다.
- [0289] 본 발명의 항체 분자와 조합하여 사용될 수 있는 다른 화학요법 약물은 호르몬, 호르몬 유사체 및 항호르몬제 (예를 들어, 타목시펜, 토레미펜, 칼록시펜, 풀베스트란트, 메게스트를 아세테이트, 플루타미드, 널루타미드, 비칼루타미드, 사이프로테론 아세테이트, 피나스테리드, 부세렐린 아세테이트, 플루드코르티손, 플루옥시메스테론, 메드록시프로게스테론, 옥트레오티드, 아르족시펜, 파시레오티드, 바프레오티드), 아로마타제 억제제 (예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 엑세메스탄, 아타메스탄, 포르메스탄), LHRH 작용제 및 길항제 (예를 들어, 고세렐린 아세테이트, 뉴프롤리드, 아바렐릭스, 세트로렐릭스, 데슬로렐린, 히스트렐린, 트립토렐린), 항대사제 (예를 들어, 메토트렉세이트, 페메트렉시드 등의 항염산제, 5 플루오로우라실, 카페시타빈, 데시타빈, 펠라라빈 및 켈시타빈 등의 피리미딘 유사체, 머캅토퓨린 티오구아닌, 클라드리빈 및 웜토스타틴, 시타라빈, 틀루다라빈과 같은 퓨린 및 아데노신 유사체); 항종양 항생제 (예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신과 같은 안트라사이클린, 미토마이신-C, 블레오마이신, 닥티노마이신, 플리카마이신, 미톡산트론, 퍽산트론, 스트렙토조신); 백금 유도체 (예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 로바플라틴, 사트라플라틴); 알킬화제 (예를 들어, 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 다카바진, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 하이드록시우레아, 테모졸로미드, 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴 및 로무스틴, 티오텐파); 항분열제 (예를 들어, 빈블라스틴, 빈렌신, 비노렐빈, 빈플루닌 및 빈크리스틴 등의 빈카 알칼로이드류; 및 시모탁셀, 및 파클리탁셀, 도세탁셀 및 이들의 제제, 라로탁셀 등의 탁산류; 익사베필론, 과투필론, ZK EPO 등의 에포티لون류); 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 에피도필로톡신류, 예컨대 에토포시드 및 에토포포스, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸); 및 아미포스틴, 아나그렐리드, 인터페론 알파, 프로카바진, 미토탄, 및 포르피며, 벡사로텐, 셀레록시브와 같은 기타 화학요법제 중에서 제한없이 선택된다.
- [0290] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 TIM3, PD-L1 (예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 듀발루맙), PD-L2, CTLA-4, VISTA, BTLA, TIGIT, CD160, LAIR1, 2B4, CEACAM의 체크포인트 억제제의 조절제와 같은 추가 면역요법

제일 수 있다.

[0291] 다른 실시양태에서, 면역요법제는 암 백신일 수 있다.

[0292] 두 가지 이상의 물질 또는 원리가 병용 치료 계획의 일부로 사용되는 경우, 이들은 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 통해, 실질적으로 동시에 (즉, 동시에, 동반하여) 또는 상이한 시점에 (예를 들어, 순차적으로, 연속적으로, 교대로, 연달아서 또는 다른 종류의 교대 요법에 따라) 투여될 수 있다.

[0293] 물질 또는 원리가 동일한 투여 경로를 통해 동시에 투여되는 경우, 이들은 상이한 약학 제형 또는 조성물로서, 또는 조합된 약학 제형 또는 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 또한, 두 가지 이상의 활성 물질 또는 원리가 병합 치료 계획의 일부로 사용되는 경우, 각 물질 또는 원칙은 화합물 또는 원리가 자체로 사용되는 것과 동일한 양과 동일한 계획에 따라 투여될 수 있으며, 그러한 병용 사용은 시너지 효과를 이끌어 낼 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 그러나, 두 가지 이상의 활성 물질 또는 원리의 병용 사용이 시너지 효과를 이끌어 내는 경우는, 원하는 치료 작용을 유지한 채로 투여될 물질 또는 원리의 하나 또는 그 이상 또는 그 전부의 양을 감소시키는 것이 가능할 수 있다. 이는 예를 들어 원하는 약리학적 또는 치료학적 효과를 얻으면서, 하나 이상의 물질 또는 원칙을 그의 통상적인 양으로 사용하는 것과 관련하여 원치 않는 부작용을 회피, 제한 또는 감소시키는데 유용할 수 있다.

[0294] 물론, 상기에는 상기 병용 파트너와 함께 사용하기 위한 본 발명의 항체의 제제 및 제조 방법이 포함된다. 또한, 본 발명의 항체와 함께 사용하기 위한 상기 언급된 조합 파트너의 제제 및 제조 방법도 포함된다.

[0295] 본 발명의 항체 분자는 그 자체로 또는 다른 치료 계획, 예를 들어 수술 및/또는 방사선 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

키트 및 제조 및 정제 방법

[0297] 본 발명은 또한 적어도 하나의 본 발명의 항체 및 전술한 바와 같은 질환 및 장애의 치료에 사용되는 다른 약물로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 다른 성분을 포함하는 키트를 포함한다.

[0298] 일 실시양태에서, 키트는 유효량의 본 발명의 항-PD1 항체 분자를 단위 투약 형태로 함유하는 조성물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 키트는 본 발명의 유효량의 항-LAG3 항체 분자를 단위 투약 형태로 함유하는 조성물을 포함한다. 추가의 실시양태에서 키트는 유효량의 본 발명의 항-PD1 항체 분자를 단위 투약 형태로 함유하는 조성물 및 본 발명의 유효량의 항-LAG3 항체 분자를 단위 투약 형태로 함유하는 조성물을 모두 포함한다.

[0299] 일부 실시양태에서, 키트는 이러한 조성물을 함유하는 멸균된 용기를 포함하고; 그러한 용기는 상자, 앰플, 병, 바이알, 튜브, 백, 파우치, 블리스터-팩 또는 당 업계에 공지된 다른 적합한 용기 형태일 수 있다. 이러한 용기는 플라스틱, 유리, 라미네이트지 (laminated paper), 금속 호일, 또는 약제를 보유하기에 적합한 다른 재료로 제조될 수 있다.

[0300] 필요에 따라, 본 발명의 항체 분자 또는 본 발명의 항체 양 유형의 조합이 암을 갖는 대상에게 항체/항체들을 투여하기 위한 설명서와 함께 제공된다. 설명서에는 일반적으로 암의 치료 또는 예방을 위한 조성물의 사용에 대한 정보가 포함된다. 다른 실시양태에서, 설명서는 다음 중 적어도 하나를 포함한다: 치료제의 설명; 암 또는 그의 증상의 치료 또는 예방을 위한 투여 스케줄 및 투여; 예방 조치; 경고; 증상; 금지 사항; 과량투여 정보; 이상 반응; 동물 약리학; 임상 연구; 및/또는 참고 문헌. 설명서는 용기 (있는 경우)에 직접 인쇄되거나 용기에 붙인 라벨 또는 용기 안에 또는 그와 함께 제공되는 별도의 시트, 팜플렛, 카드 또는 폴더로서 인쇄될 수 있다.

[0301] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 분자를 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 일반적으로 하기 단계를 포함한다:

[0302] - 본 발명의 항체의 형성을 허용하는 조건하에 본 발명의 항체 분자를 코딩하는 핵산을 포함하는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계;

[0303] - 배양물로부터 숙주 세포에 의해 발현된 항체 분자를 회수하는 단계; 및

[0304] - 임의로 추가로 본 발명의 항체 분자를 정제 및/또는 변형 및/또는 제형화하는 단계.

[0305] 본 발명의 핵산은 예를 들어, 코딩 서열 및 조절 서열 및 임의로 천연 또는 인공 인트론을 포함하는 DNA 분자일 수 있거나, cDNA 분자일 수 있다. 이것은 원래의 코돈을 가질 수 있거나, 또는 의도된 숙주 세포 또는 숙주 생물에서 발현되도록 특이적으로 적응된 최적화된 코돈 사용을 가질 수도 있다. 본 발명의 일 실시양태에 따라,

본 발명의 핵산은 상기 정의한 바와 같이 본질적으로 단리된 형태이다.

- [0306] 본 발명의 핵산은 전형적으로 발현 벡터, 즉 적합한 숙주 세포 또는 다른 발현 시스템으로 형질감염될 때 폴리펩티드의 발현을 제공할 수 있는 벡터에 혼입될 것이다.
- [0307] 본 발명의 항체를 제조하기 위해, 당업자는 예를 들어 [Kipriyanow and Le Gall, 2004]에 의해 검토된 것과 같이, 당업계에 익히 공지된 다양한 발현 시스템으로부터 선택할 수 있다.
- [0308] 발현 벡터는 플라스미드, 레트로바이러스, 코스미드, EBV 유래 에피솜 등을 포함한다. 발현 벡터 및 발현 조절서열은 숙주 세포와 양립할 수 있도록 선택된다. 항체 경쇄 유전자 및 항체 중쇄 유전자는 별개의 벡터에 삽입될 수 있다. 특정 실시양태에서, 두 DNA 서열은 동일한 발현 벡터에 삽입된다.
- [0309] 편리한 벡터는 상술한 바와 같이 임의의 VH (가변 중) 또는 VL (가변 경) 서열이 용이하게 삽입되고 발현될 수 있도록 조작된 적절한 제한 부위를 갖는, 기능적으로 완전한 인간 CH (불변 중) 또는 CL (불변 경) 면역글로불린 서열을 코딩하는 것이다. 항체 중쇄의 경우, 이는 임의의 IgG 아이소타입 (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) 또는 대립유전자 변이체를 포함하는 다른 면역글로불린일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0310] 재조합 발현 벡터는 또한 숙주 세포로부터 항체 사슬의 분비를 촉진시키는 신호 펩티드를 코딩할 수 있다. 항체 사슬을 코딩하는 DNA는 신호 펩티드가 성숙한 항체 사슬 DNA의 아미노 말단에 인-프레임 (in-frame)으로 연결되도록 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 신호 펩티드는 면역글로불린 신호 펩티드 또는 비-면역글로불린 단백질 유래의 이종 펩티드일 수 있다. 대안으로, 항체 사슬을 코딩하는 DNA 서열은 이미 신호 펩티드 서열을 함유하고 있을 수 있다.
- [0311] 항체 사슬 DNA 서열 이외에, 재조합 발현 벡터는 전형적으로 프로모터, 인핸서, 종결 및 폴리아데닐화 신호 및 숙주 세포에서 항체 사슬의 발현을 조절하는 다른 발현 조절 요소를 포함하는 조절 서열, 임의로 이종 조절 서열을 가진다. (포유동물 세포에서의 발현을 위해 예시된) 프로모터 서열의 예로는 CMV 유래의 프로모터 및/또는 인핸서 (예컨대, CMV 유인원 바이러스 40 (SV40) 프로모터/인핸서), 아데노바이러스 (예를 들어, 아데노바이러스 주요 후기 프로모터 (AdMLP)), 폴리오마 및 천연 면역글로불린 및 액틴 프로모터와 같은 강한 포유동물 프로모터이다. 폴리아데닐화 신호의 예로서 BGH polyA, SV40 후기 또는 초기 polyA; 또는, 면역글로불린 유전자의 3'UTR 등이 사용될 수 있다.
- [0312] 재조합 발현 벡터는 또한 숙주 세포에서 벡터의 복제 (예를 들어, 복제 기원) 및 선별 마커 유전자를 조절하는 서열을 보유할 수 있다. 본 발명의 항체의 중쇄 또는 그의 항원-결합 부분 및/또는 경쇄 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 핵산 분자, 및 이들 DNA 분자를 포함하는 벡터는 리포좀-매개 형질감염, 폴리양이온-매개 형질감염, 원형질체 융합,マイ크로주입, 인산칼슘 침전법, 전기천공 또는 바이러스 벡터에 의한 전달을 비롯한 당업계에 공지된 형질감염 방법에 따라 숙주 세포, 예를 들어 박테리아 세포 또는 고등 진핵 세포, 예를 들면, 포유동물 세포 내로 도입될 수 있다.
- [0313] 바람직하게는, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 DNA 분자는 숙주 세포, 바람직하게는 포유동물 세포 내로 동시-형질감염된 2개의 발현 벡터 상에 존재한다.
- [0314] 발현을 위한 숙주로서 이용가능한 포유동물 세포주는 당업계에 잘 알려져 있으며, 특히 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, NS0, SP2/0 세포, HeLa 세포, 베이비 햄스터 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 COS, 인간 암종 세포 (예: Hep G2 및 A-549 세포), 3T3 세포 또는 임의의 그러한 세포주의 유도체/자손을 포함한다. 인간, 마우스, 래트, 원숭이 및 설치류 세포주를 예로 들 수 있으나 이에 한정되지 않는 다른 포유동물 세포, 또는 흐모, 곤충 및 식물 세포를 예로 들 수 있으나 이에 한정되지 않는 다른 진핵 세포 또는 박테리아와 같은 원핵 세포가 사용될 수 있다.
- [0315] 본 발명의 항체 분자는 숙주 세포를 숙주 세포에서 항체 분자의 발현을 허용하기에 충분한 시간 동안 배양함으로써 생산된다. 항체 분자는 바람직하게는 분비된 폴리펩티드로서 배양 배지로부터 회수되거나, 예를 들어 분비신호없이 발현되는 경우 숙주 세포 용해물로부터 회수될 수 있다. 실질적으로 균질한 항체 제제가 얻어지는 방식으로 재조합 단백질 및 숙주 세포 단백질에 사용되는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 항체 분자를 정제하는 것이 필요하다. 예로서, 본 발명의 항체 분자를 수득하는데 유용한 최첨단 정제 방법은 제1 단계로서 배양 배지 또는 용해물로부터 세포 및/또는 미립자 세포 파편을 제거하는 단계를 포함한다. 이어서 항체는 예를 들어 면역친화성 또는 이온-교환 컬럼, 에탄올 침전, 역상 HPLC, Sephadex 크로마토그래피, 실리카상의 크로마토그래피 또는 양이온 교환 수지상의 분획화에 의해 오염된 가용 단백질, 폴리펩티드 및 핵산으로부터 정제된다. 항체 분자 제제를 얻는 공정의 최종 단계로서, 정제된 항체 분자를 치료적 적용을 위해 하기 기술된 바와 같이, 예를

들면, 건조, 예를 들면 동결 건조시킬 수 있다.

[0316] 실시예

[0317] 실시예 1: PD1에 결합하는 마우스 항체의 생성 및 PD1에 대한 PDL-1의 결합 차단.

인간 PD1 단백질 (GenBank 수탁 번호 AA063583.1의 아미노산 21-170)의 세포 외 도메인 (ECD)을 합성하고 면역 원으로서 제제화하였다. 이어서, 마우스를 면역화시킨 후 표준 실험실 면역화 기술에 따라 인간 PD1 ECD 단백질로 부스팅시켰다.

[0319] 혈장을 면역화된 마우스로부터 수확하고, 항-PD1 면역글로불린의 충분한 역가를 가진 개체를 동정하기 위해 스크리닝하였다. 표준 실험 방법에 따라, 선택된 마우스로부터의 럼프구를 수확하고 마우스 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마를 생성시켰다. 이어서, 이들 하이브리도마를 이하 본원에 기술된 분석법을 사용하여 낮은 nM 친화력 범위에서 인간 PD1 (ECD)에 대한 결합을 나타내는 항체 분자를 생산하는 하이브리도마주를 동정하기 위해 스크리닝하고, PDD1에 대한 인간 PD-L1의 결합을 차단하였다.

[0320] 인간 PD1에 결합하고 인간 PD-L1에 대한 결합을 차단하는 항체를 생산하는 몇몇 하이브리도마를 선택하고, 항체 가변 도메인을 단리하고 표준 PCR 프라이머 세트를 사용하여 클로닝하였다.

[0321] 이 연구로부터, 인간 PD1 (ECD)에 대해 낮은 nM의 결합 친화력을 나타내고 또한 PD-L1과 PD1의 결합을 차단하는 모노클로날 항체를 생성하는 77E11로 명명된 뮤린 하이브리도마주가 동정되었다.

[0322] 77E11에 의해 생산된 모노클로날 항체의 가변 도메인의 아미노산 서열을 도 1에 나타내었다.

[0323] 실시예 2: 인간화 항-PD1 항체의 생성

[0324] 뮤린 77E11 하이브리도마 세포주의 V-유전자를 당 업계에 공지된 PCR 및 시퀀싱 프로토콜에 따라 동정하였다. 그런 다음 V 유전자를 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 가장 가까이 일치하는 인간 생식세포계 유전자에 융합시켰다. 77E11의 경우, 이로서 마우스 Vk 및 Vh 아미노산 잔기가 인간 Ck 및 Ch1 아미노산 잔기에 융합된 키메라 뮤린/인간 항체 분자가 생성되었다.

[0325] 제조되면, 키메라 뮤린/인간 항체를 "인간화" 프로토콜에 적용하였다. 이때, 키메라 77E11 Fab 클론의 돌연변이화 아미노산 라이브러리를 제조하였다. 서열 장애 (즉, 면역원성이거나 잠재적인 제조 문제를 일으키는 것으로 알려진 아미노산 잔기)를 제거하도록 추가의 라이브러리 위치를 또한 제조하였다. 이들 돌연변이화 라이브러리는 보통 V-영역 당 5-10 바이너리 (마우스 대 인간) 위치를 가진다. 좀 더 복잡한 V-영역의 특정 장애를 해결하기 위해 몇몇 소규모 라이브러리를 구축할 수 있다. 이러한 라이브러리는 당 업계의 표준 방법을 사용하여 제조되며 당업자가 용이하게 이용할 수 있다.

[0326] 이 단계가 완료되고 나면, 원래의 뮤린 77E11 Fab 서열로부터 유래된 다수의 상이한 "인간화된" Fab를 제조하였다. 이들 인간화된 Fab에 대해 인간 PD1에 결합시키는 능력 및 PD-L1과 PD1의 상호 작용을 차단하는 능력을 시험하였다. 이어서, 상응하는 키메라 Fab와 동등하거나 더 우수한 성능을 갖는 유전자 조작된 Fab를 선택하였다. 그들의 아미노산 서열을 인간 서열 비율, 예상되는 면역원성 및 제거된 서열 장애에 대해 분석하였다.

[0327] 가장 바람직한 인간화된 Fab의 선택 후, 이들을 인간 IgG4 (Pro) 또는 IgG1KO 면역글로불린 포맷에 두었다. IgG4 (Pro)는 세린 241이 프롤린으로 변형됨으로써 표준 인간 IgG4 서열과 다르며, 이러한 변경은 IgG4 분자 사이의 동적 Fab 암 교환을 최소화하는 것으로 입증되었다. IgG1KO는 항체 분자의 이펙터 기능을 최소화하는 것으로 알려진 2개의 아미노산 치환 (L234A, L235A)에 의해 표준 인간 IgG1 서열과 상이하다.

[0328] 이 연구를 완료하고 원래의 키메라 뮤린/인간 77E11 Fab의 5 가지 상이한 인간화 버전이 제조되었다. 이들은 PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 및 PD1-5로 칭하였다.

[0329] PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 및 PD1-5에 대한 CDR의 아미노산 서열, VH 및 VL 서열 및 완전 HC 및 LC 서열은 본 출원 명세서 마지막 표에 제시되어 있다. 오해를 피하기 위해, 항체와 그들의 서열번호 사이의 상호 관계를 또한 하기 표에 제시하였다:

표 1

본 발명의 항-PD1 항체에 대한 서열번호

항-PD1 항체	CDR 서열	VH 서열	VL 서열	HC 서열	LC 서열
PD1-1	1-6	19	20	29	30

PD1-2	7-12	21	22	31	32
PD1-3	13-18	23	24	33	34
PD1-4	13-18	25	26	35	36
PD1-5	13-18	27	28	37	38

[0331] **실시예 3 : 인간 PD1에 결합하는 항체 및 PD1 리간드 상호 작용의 차단**

[0332] 뮤린 77E11 하이브리도마로부터 유래된 대표적인 인간화 항-PD1 항체 (실시예 2에 기재됨)의 인간 PD1에 대한 결합을 측정하였다.

[0333] 재조합 단량체 인간 PD1에 대한 결합 친화력을 ProteOn XPR36 장비를 사용하여 SPR로 측정하였다. PD1-1, PD1-2 및 PD1-3 항체는 표면에 아민 결합된 단백질 A/G 표면에 포획되었다. 인간 PD1 ECD를 포획된 항체에 600초 동안 30 uL/분의 유속 및 1200sec 동안의 해리로 주입하였다. 인간 PD1 ECD의 농도는 0 nM, 6.25 nM, 12.5 nM, 25 nM, 50 nM 및 100 nM이었다. 원 데이터에서 백그라운드를 뺀 다음 센서그램을 1:1 랭뮤어 (Langmuir) 결합에 전 체적으로 맞춰 친화력 (K_D) 값을 제공하였다.

[0334] 상기 프로토콜을 사용하여, 항체 PD1-1, PD1-2 및 PD1-3이 하기 표에 제시된 바와 같이 인간 PD1에 결합하는 것으로 결정되었다.

표 2

[0335] 재조합 인간 PD1에 대한 결합 (K_D , nM)

항체	K_D , nM
PD1-1	16.6
PD1-2	61.8
PD1-3	6.0

[0336] 이어서, 본 발명의 PD1 항체를 표면 CHO 세포에서 발현된 인간 PD1에 대한 인간 PD-L1/2의 결합을 차단하는 능력에 대해 시험하였다. PD1 발현 CHO 세포를 본 발명의 항-PD1 항체 (PD1 내지 PD1-5)의 존재하에 고정 농도의 재조합 비오틴으로 표지된 PD-L1 또는 PD-L2와 인큐베이션하였다. 혼합물을 37 °C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 유로퓸으로 표지된 스트렙타비딘으로 세포 결합된 PD-L1/L2를 검출하고 Perkin Elmer Victor X4 플레이트 판독기를 사용하여 형광을 측정하였다. 데이터는 억제 백분율로 표시된다. 0% 억제는 항체가 없는 리간드와 함께 인큐베이션된 세포의 형광값으로 정의되며, 100% 억제는 표지된 리간드 및 항체가 없는 세포로 얻어진 신호로서 정의된다. 백분율 억제값을 엑셀로 계산하고 GraphPad Prism으로 곡선 피팅을 수행하였다. 곡선의 데이터 포인트는 3회 측정의 평균값이다.

[0337] 리간드 차단의 90% 억제 (IC_{90})를 달성하는데 필요한 억제 곡선 및 mab 농도를 도 2 및 표 3에 나타내었다.

표 3

[0338] PD1 mAb의 활성 차단 리간드

항체	PD-L1 IC_{90} (nM)	PD-L2 IC_{90} (nM)
PD1-1	2.12	2.09
PD1-2	2.97	3.64
PD1-3	1.68	1.95
PD1-4	2.04	2.71
PD1-5	2.09	3.31

[0339] 이 분석으로부터, 본 발명의 인간화 PD1 항체가 PD1에 대해 강력한 결합 특성을 나타내고, 또한 PD-1과 PD-L1 및 PD-L2의 상호 작용을 효과적으로 억제한다는 것이 명백하다.

[0340] **실시예 4: 항-PD1 항체에 의한 항원-특이적 T 세포 반응의 자극**

[0341] 이어서 전술한 방법에 따라 제조된 인간화 항-PD1 항체를 과상풍 특이적 CD4 기억 T 세포의 사이토카인 생성을

자극하는 능력에 대해 시험하였다.

[0342] 이 분석을 위해, 건강한 공여자로부터 유래된 PBMC로부터의 T 세포를 과상풍 톡소이드의 존재하에 확장시키고 과상풍 톡소이드를 로딩한 자가 성숙 수지상 세포 (DC)와 함께 2일 동안 공-배양하였다. 공-배양 단계를 본 발명의 대표적인 항-PD1 항체의 존재하에 유사한 방식으로 2회 반복하였다. 두 번째 공-배양 단계 끝에, 상등액을 ELISA에 의해 IFN- γ 에 대해 분석하고 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0343] 시험된 본 발명의 모든 PD1 항체는 IFN-감마 방출에 의해 측정된 바와 같이 매우 강력한 T 세포 활성화를 명백한 용량 의존 방식으로 나타낸다. 본 발명의 PD1 항체가 항-LAG3 항체와 결합되는 경우, 기준이 되는 선행 기술의 항-PD1 항체 조합과 비교할 때 우수한 활성을 관찰할 수 있었다 (실시예 12 및 도 8 참조).

실시예 5: 인간화된 항-PD1 모노클로날 항체의 에피토프 맵핑.

[0345] 본 발명의 대표적인 항-PD1 항체 및 니볼루맙과 동일한 아미노산 서열을 갖는 기준 선행 기술 항체 분자의 에피토프를 항체 에피토프들의 개별 아미노산 수준에서 에피토프 차이를 나타내는 수소-중수소 교환 (HDX) 실험으로 분석하였다.

[0346] HDX 분석은 본 발명의 항-PD1 항체 및 기준 선행 기술 항체 분자가 인간 PD1의 유사 및 중첩 영역에 결합한다는 것을 보여 주었다. 그러나, 본 발명의 대표적인 PD1 항체는 표 4에 기재된 바와 같이 추가적인 서열 요소에 결합하므로, 에피토프는 동일하지 않다.

표 4

수소-중수소 교환 질량 분광법에 의한 항-PD1 항체 분자의 에피토프 맵핑

항체	PD-1 결합 영역 (aa *)	에피토프
니볼루맙에 대한 기준 항체	125-138	A ₁₂₅ ISLAPKAQ I KESL ^{**} (서열번호 115)
PD1-3	80-95, 125-138	AAFPEDRSQPGQDCRF (서열번호 116) A ₁₂₅ ISLAPKAQ I KESL ^{**} (서열번호 115)

[0348] * 넘버링에 사용된 PD1: GenBank AA063583.1

[0349] ** 결합에 관여하는 아미노산은 굵은 글씨체로 표시되어 있으며, 차이는 밑줄로 표시되었다.

실시예 6: hPD-1 녹인 마우스 모델에서 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 생체 내 효능

[0351] 본 연구의 목적은 마우스 PD1의 세포 외 도메인을 인간 PD1의 상응하는 영역으로 대체한 유전적 변형을 포함하는 완전 면역성 마우스를 사용하여 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 효능을 측정하는 것이다. 이 실험에 사용된 마우스 C57BL/6NTac-PDCD1^{tm(PDCD1)Arte}는 영국 옥스포드의 ISIS INNOVATION LIMITED에서 공급받았으며 이하 "hPD1 녹인 마우스"라고 한다.

[0352] MC-38 세포를 hPD1 녹인 (knock-in) 마우스의 염구리에 피하 주사하고 세포 주사 후 6일째에 처리를 시작하였다. 마우스는 PBS, 아이소타입 대조군 또는 본 발명의 항-PD1 항체 분자를 주 2회 (q3or4d) 10 mg/kg의 용량으로 투여받았거나, PD1-3을 한 번만 투여받았다.

[0353] 도 4는 MC38이 이식된 각각의 hPD1 녹인 마우스에 대한 시간 경과에 따른 종양 체적을 나타내고, 표 5는 세포 주사 후 23일째의 종양 성장 억제 (TGI) 및 연구 종료시 관찰된 완전한 반응을 요약한다.

[0354] 완전 반응 (CR)은 (i) 종양 크기가 최초 측정과 같거나 더 작고, (ii) 잔류 담체 물질 (matrigel)의 육안 검사로 종양 조직을 나타내지 않는 경우로 정의된다. PD1-3의 단일 투약 계획은 주 2회 투약 계획과 비교하여 동등하고 강력한 항종양 효과 (TGI = 90%, 2마리의 마우스가 CR을 나타냄)를 나타낼 수 있었다. 이 연구는 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 단일 용량으로도 효능을 달성하기에 충분하며, 이는 보다 긴 반감기의 결과일 수 있음을 보여준다.

표 5

[0355]

PD1에 대한 TGI

	TGI [%]	CR [n/10]
PBS	-	0
PD-1 아이소타입	12	0
PD1-3 (q3or4d)	83	3
PD1-3 (한 번)	90	2

[0356] 실시예 7: 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 전임상 약물동력학.

[0357] 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 약물동력학 (PK) 특성을 사이노몰거스 원숭이에서 단일 용량 i.v. PK 연구로 결정하였다.

[0358] 1 mg/kg i.v.의 용량으로 투여된 본 발명의 항-PD1 항체 분자는 0.28 ml/h/kg의 평균 혈장 클리어런스 (CL)를 나타내었다. PD1-3에 대한 평균 분포 용적 (Vss)은 58 ml/kg이었다. PD1-3의 평균 종말 반감기는 11일이었다.

[0359] 사이노몰거스 원숭이에서 1 mg/kg에서 PD1-3의 AUC 및 c_{max} 는 IgG4Pro PD-1 항체인 니볼루맙 (BMS-936558, Wang, C. et al., Cancer Immunol. Res. 2:846-856, 2014에서 공개됨) 및 펜브롤리주맙 (MK-3475, FDA BLA document 1255140rig1s000 Pharmacology Review, 2014에서 공개됨)의 대응 파라미터와 비교할만한 용량 범위에서 거의 동일하였다.

[0360] 놀랍고도 예기치 않게도, PD1-3에 대해 관찰된 종말 반감기는 도 5에 나타낸 바와 같이 니볼루맙에 비해 1.5-2 배 더 높았다. 이는 본 발명의 항-PD1 항체가 11일의 혈청 반감기를 가짐을 제시한다. 이것은 전형적으로 0.3-3 mg/kg의 용량 범위에서 4 내지 6일의 반감기를 갖는 공지된 기준 항-PD1 항체 분자와 대조적이다. 본 발명의 항체 분자의 이러한 놀라운 특징은 환자를 본 발명의 항체 분자로 당해 기술 분야의 것보다 덜 빈번하게 투여하는 것이 가능하고, 이는 감소된 투여 빈도 또는 사용되는 항체의 감소된 양 중 어느 하나의 형태로 공급될 항체의 양을 감소시키는 것을 의미할 수 있다. 항-PD1 항체 분자가 상기에서 논의된 바와 같이 환자에게 원하지 않는 부작용을 유도할 수 있다는 것을 감안하면, 본 발명의 항-PD1 항체는 당해 기술에 비해 유의하고 놀라운 임상 이점을 가질 수 있다.

[0361] 실시예 8: LAG3에 결합하는 마우스 항체의 동정

[0362] 인간 LAG3 단백질의 세포 외 도메인 (ECD) (GenBank 수여 번호 NP_002277의 아미노산 23-450)을 합성하고 면역 원으로서 제조하였다. 이어서 마우스를 면역화시킨 후 표준 실험실 면역화 기술에 따라 인간 LAG3 ECD 단백질로 부스팅시켰다.

[0363] 이어서, 면역화된 마우스로부터 혈장을 수확하고, 충분한 역가의 항-LAG3 면역글로불린을 가진 개체를 스크리닝 하였다. 표준 실험 방법에 따라, 선택된 마우스의 림프구를 수확하고 마우스 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마를 생성시켰다.

[0364] 인간 LAG3에 특이적으로 결합하는 항체를 생산하는 몇 개의 하이브리도마를 선택하고, 항체 가변 도메인을 단리하고 표준 PCR 프라이머 세트를 사용하여 클로닝하였다.

[0365] 이 연구로부터, 인간 LAG3 (ECD)에 대해 낮은 nM의 결합 친화력을 나타내는 모노클로날 항체를 생산하는 496G6이라 명명된 뮤린 하이브리도마주를 동정하고 추가 연구를 위해 선택하였다.

[0366] 496G6에 의해 생산된 모노클로날 항체의 가변 도메인의 아미노산 서열을 도 6에 나타내었다.

[0367] 실시예 9: 인간화 항-LAG3 항체의 생성

[0368] 이 실시예에서는, 실시예 8에 기술된 뮤린 하이브리도마주 496G6에 의해 생성된 모노클로날 항체의 인간화 유도체의 개발 방법 및 결과를 제공한다.

[0369] 뮤린 496G6 하이브리도마의 V-유전자를 당 업계에 널리 공지된 PCR 및 시퀀싱 프로토콜에 따라 동정하였다. 그런 다음 V-유전자를 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 가장 가까이 일치하는 인간 생식계 유전자에 융합시켰다. 496G6의 경우, 이에 따라 마우스 Vk 및 Vh 아미노산 잔기가 인간 Ck 및 Ch1 아미노산 잔기에 융합된 키메라 뮤린/인간 항체가 생성되었다.

[0370] 제조되었으면, 키메라 뮤린/인간 항체를 당 업계에 널리 공지된 표준 "인간화" 프로토콜에 적용하였다. 이 방법에서는, 키메라 496G6 Fab 클론의 돌연변이화 아미노산 라이브러리를 제조하였다. 서열 장애 (즉, 면역원성이거나 잠재적인 제조 문제를 일으키는 것으로 알려진 아미노산 잔기)를 제거하도록 추가의 라이브러리 위치를 또한 제조하였다. 이 돌연변이화 라이브러리는 보통 V-영역 당 5-10 바이너리 (마우스 대 인간) 위치를 가진다. 좀 더 복잡한 V-영역의 특정 장애를 해결하기 위해 몇몇 소규모 라이브러리를 구축할 수 있다. 이러한 라이브러리는 당 업계의 표준 방법을 사용하여 제조되며 당업자가 용이하게 이용할 수 있다.

[0371] 이 단계가 완료되고 나면, 원래의 뮤린 496G6 Fab 서열로부터 유래된 다수의 상이한 "인간화된" Fab를 제조하였다. 이를 인간화된 Fab에 대해 인간 LAG3에 결합하는 능력 및 MHCII와 LAG3의 상호 작용을 차단하는 능력을 시험하였다. 이어서, 상응하는 키메라 Fab와 동등하거나 더 우수한 성능을 수행하는 유전자 조작된 Fab를 선택하였다. 그들의 아미노산 서열을 인간 서열의 비율, 예상되는 면역원성 및 제거된 서열 장애에 대해 분석하였다.

[0372] 가장 바람직한 인간화 Fab의 선택 후, 이들을 인간 IgG4 (Pro) 면역글로불린 포맷에 두었다. IgG4 (Pro)는 세린 241이 프롤린으로 변경됨으로써 표준 인간 IgG4 서열과 다르며, 이러한 변경은 IgG4 분자 사이의 동적 Fab 암모교환을 최소화하는 것으로 입증되었다.

[0373] 이 연구를 완료하고 원래의 키메라 뮤린/인간 496G6 Fab의 5 가지 상이한 인간화 버전이 제조되었다. 이들은 LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 및 LAG3-5로 칭하였다.

[0374] LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4, LAG3-5에 대한 CDR의 아미노산 서열, VH 및 VL 서열 및 전체 HC 및 LC 서열은 본 출원 명세서 마지막 표에 제시되어 있다. 오해를 피하기 위해, 항체와 그들의 서열번호 간 상호 관계를 또한 하기 표에 제시하였다:

표 6

본 발명의 항-LAG3 항체에 대한 서열번호

항-LAG3 항체	CDR 서열	VH 서열	VL 서열	HC 서열	LC 서열
LAG3-1	39-44	51	52	61	62
LAG3-2	39-44	53	54	63	64
LAG3-3	39-44	55	56	65	66
LAG3-4	39-44	57	58	67	68
LAG3-5	45-50	59	60	69	70

실시예 10: 인간 LAG3에 결합하는 항체 및 LAG3 리간드 상호 작용의 차단

제조한 단량체 인간 LAG3에 대한 결합 친화력을 SPR을 사용하여 측정하였다.

LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 및 LAG3-5 항체를 단백질 A/G 표면에 포획하였다. 인간 LAG3 ECD-Fc를 포획된 항체에 300초 동안 30 μ l/분의 유속 및 1800sec 동안의 해리로 주입하였다. 인간 LAG3 ECD의 농도는 0 nM, 0.625 nM, 1.25 nM, 2.5 nM 및 5 nM이었다. 원 데이터에서 백그라운드를 뺀 다음 센서그램을 1:1 랙뮤어 (Langmuir) 결합에 전체적으로 맞춰 친화력 (K_D) 값을 제공하였다.

상기 프로토콜을 사용하여 항체 LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 및 LAG3-5이 하기 표에 제시된 바와 같이 높은 친화력으로 인간 LAG3에 결합하는 것으로 결정되었다.

표 7

제조한 인간 LAG3에 대한 결합 (K_D , nM)

항체	K_D , nM
LAG3-1	0.125
LAG3-2	0.09
LAG3-3	0.12
LAG3-4	0.1
LAG3-5	0.07

[0381] 본 발명의 LAG3 항체를, 그의 리간드 MHC II를 발현하는 Raji 세포에 대한 재조합 인간 LAG3 단백질의 결합을 차단하는 것에 대해 FACS를 사용하여 시험하였다. 인간 Fc에 융합된 재조합 인간 LAG3 세포 외 도메인 (hLAG3-hIgFc)을 실온 (RT)에서 LAG3 항체 LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 및 LAG3-5와 함께 15분 동안 인큐베이션한 후, Raji 세포에 첨가하고, 4 °C에서 30분 동안 추가 인큐베이션하였다. 세포를 3회 세척하였다. Raji 세포에 대한 HLAG3-mIgFc 결합을 PE 표지된 항-인간 IgG를 사용하여 검출하였다. HLAG3-mIgFc 결합 분석을 FACS Canto I (BD Bioscience)로 수행하였다. 그 결과는 도 7에 요약되어 있으며, 본 발명의 모든 LAG3 항체는 LAG3의 MHC II에 대한 결합을 선택적이면서 효과적으로 억제하는 것으로 입증되었다.

실시예 11: 인간화 항-LAG3 모노클로날 항체의 에피토프 맵핑.

[0383] 본 발명의 대표적인 항-LAG3 항체 및 BMS-986016 (선행 기술의 기준 항-LAG3 항체 분자)과 동일한 아미노산 서열을 갖는 기준 항체 분자의 에피토프를 "경쟁 결합" 분석을 사용하여 분석하였다. 그 결과 LAG3에 대한 결합에 경쟁을 나타내지 않았고, 이는 본 발명의 항-LAG3 항체가 선행 기술의 기준 항-LAG3 항체 분자와 상이한 에피토프에 결합함을 나타낸다.

[0384] 본 발명의 대표적인 항-LAG3 항체의 에피토프를 항체 에피토프들의 개별 아미노산 수준에서 에피토프 차이를 나타내는 수소-중수소 교환 (HDX) 실험으로 추가 정련하였다.

[0385] HDX 분석은 본 발명의 대표적인 항-LAG3 항체가 표 8에 기재된 바와 같이 인간 LAG3의 두 상이한 영역에 결합한다는 것을 보여 주었다.

표 8

수소-중수소 교환 질량 분광법에 의한 항-LAG3 mAb의 에피토프 맵핑

항체	LAG3 결합 영역 (aa*)	에피토프
LAG3-1	33-40 and 125-135	LLRRAGVT (서열번호 111) 및 YRAAVHLRDRA (서열번호 112)

* 넘버링에 사용된 LAG-3: GenBank NP_002277

실시예 12: 항-PD1 항체 및 항-LAG3 항체로 항원 특이적 T 세포 반응의 자극.

[0389] 본 발명의 개별 항-PD1 및 항-LAG3 항체 및 이들 항체의 조합을 ELISA에 의해 과상풍 특이적 CD4 기억 T 세포의 사이토카인 생성을 자극하는 능력에 대해 시험하고, 선행 기술의 항-PD1 및 항-LAG3 항체와 비교하였다.

[0390] 이 분석을 위해, 건강한 공여자 PBMC로부터의 T 세포를 과상풍 특소이드의 존재하에 확장시키고 과상풍 특소이드를 로딩한 자가 성숙 수지상 세포 (DC)와 함께 2일 동안 공-배양하였다. 공-배양 단계를 항-PD1, 항-LAG3 및 항-PD1과 항-LAG3 항체 분자의 조합물의 존재하에서 항-PD1 mAb (200 nM)의 양을 고정시키고 항-LAG3 항체의 양을 증가시켜 유사한 방식으로 2회 반복하였다. 두 번째 공-배양 단계를 마치고, 상등액을 IFN-γ 분비에 대해 분석하였다.

[0391] 이 분석을 사용하여, 본 발명의 항-PD1 및 항-LAG3 항체의 조합을, 니볼루맙 (Opdivo (R)) (PD1 mAb) + 4명의 다른 공여자에서의 BMS-986016와 동일한 아미노산 서열을 갖는 항체 (LAG3 mAb)와 비교하였다. 증가하는 양의 항-LAG3 항체를 고정된 용량의 항-PD1 mAb와 조합 사용하였다. 제시된 데이터를 100%로 표시된 포화 농도에서 사용된 항-PD1 항체로 표준화하고, 그 결과를 도 8에 나타내었다.

[0392] 이 데이터는 본 발명의 항-PD1 항체 및 항-LAG3 항체의 조합이 항-PD1 mAb 단독에 비해 IFN-감마 생산의 1.5-2배 증가를 유도한다는 것을 입증한다. 놀랍게도, 본 발명의 항-PD1 및 항-LAG3 항체의 조합은 선행 기술의 항-PD1 및 항-LAG3 항체의 것보다 우수하다.

[0393] 또한, 매우 낮은 항-LAG3 mAb 수준에서 IFN-감마 분비 수준이 매우 높은 것으로 알 수 있는 바와 같이, 데이터는 4명의 공여자 중 3명에게서 항-PD1-3 (본 발명의 대표적인 PD1 항체)이 니볼루맙 (Opdivo (R)) 보다 우수하다고 나타내었다 (도 8).

[0394] 인식할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 항-LAG3 항체 분자와 본 발명의 항-PD1 항체 분자의 조합의 이러한 우월성은 이들이 선행 기술의 항체 치료제보다 낮은 용량 수준에서 암을 치료할 수 있고 따라서 원치 않는 부작용을

덜 나타내는 치료적 응용을 가능케 할 수 있음을 시사한다.

[0395] 항-PD1 및 항-LAG3 항체 분자가 상기 논의한 바와 같이 환자에서 바람직하지 않은 부작용을 유도할 수 있음을 감안한다면, 본 발명의 항-PD1 항체 및 항-LAG3 항체는 낮은 투여량 및/또는 덜 빈번한 투여 체제를 사용함으로써 선행 기술에 비해 유의적이고 놀라운 임상적 이점을 가질 수 있다.

실시예 13: 동계 종양 모델에서 항-PD1 및 항-LAG3 항체의 조합 치료의 생체 내 효능

[0397] 본 발명의 항-PD1 항체 및 항-LAG3 항체의 조합 치료가 생체 내에서 우수한 효능으로 이어지는지를 시험하기 위해, 여러 전임상 종양 모델을 항-PD1 및 항-LAG3 항체로 처리하였다. 모든 마우스 종양 세포주 (MC38, Colon-26 결장암, B16F10 흑색종, LL/2 (LLC1) Lewis 폐암 및 4T1 유방암)를 마우스 종양 세포주의 기원에 따라 C57BL/6 또는 BALB/c에 피하 주사하였다. 세포 주사 후 3일째에, 마우스를 매주 2회 투여로 복강 내 (ip) 처리하였다. 모든 항체는 10 mg/kg로 투여되었고, 본 발명의 항-LAG3 및 항-PD1 항체의 조합은 각각 10 mg/kg으로 투여되었다. 본 연구에 사용된 항체는 모두 미국 뉴햄프셔주 웨스트 레바논 소재의 BioXCell에서 입수한 것이다. 대조군은 래트 IgG2a 항체 (클론 2A3)로 처리하였고, 사용된 항-PD1 항체는 래트 IgG2a Fc 부분 (클론 RMP1-14)을 가지며 연구에 사용된 항-LAG3는 래트 IgG1 Fc 부분 (클론 C9B7W)을 가졌다. 종양 크기를 2차원 (길이×폭)으로 주당 적어도 3회 측정하고, 종양 체적을 계산하였다. 종양 용적이 1500 mm³에 도달하거나 종양이 궤양을 일으키면 동물을 안락사시켰다.

[0398] 표 9 및 도 9에 요약된 TGI 및 CR의 결과는 개별 마우스에 대한 시간 경과에 따른 종양 용적을 나타낸다. 결론적으로, 본 연구는 항-PD1 처리 단독이 MC 38에서 효능을 나타내었지만 시험된 다른 모델에서는 그렇지 않음을 보여준다. 그러나, LL/2 모델을 제외하고, 본 발명의 항-PD1 항체 및 항-LAG3 항체의 조합 치료는 항-PD1 단독 요법의 효능을 실질적으로 개선시켰으며, 몇몇 마우스는 MC-38, Colon-26 및 4T1 모델에서 연구 종료 시점에 종양이 없었다. 특히, PD1 내성 4T1 모델에서 이 조합은 5 마리 마우스 중 3 마리가 종양이 완전히 없는 것으로 나타남으로써 종양 증식에 우수한 효과를 나타낸 것으로 판찰되었다.

표 9

시험한 모든 동계 모델의 종양 증식 억제에 대한 요약

세포주	MC38	B16-F10	LL/2 (LLC1)	Colon-26	4T1
마우스 종	C57BL/6	C57BL/6	C57BL/6	BALB/c	BALB/c
TGI 계산일	19	22	22	24	31
PD1에 대한 TGI [%]	81	38	0	42	5
LAG3에 대한 TGI [%]	47	시험되지 않음	시험되지 않음	시험되지 않음	시험되지 않음
PD1 + LAG3에 대한 TGI [%]	99	58	29	99	99
PD1에 대한 CR	1 (10)	0 (10)	0 (10)	1 (10)	0 (10)
LAG3에 대한 CR	0 (10)	시험되지 않음	시험되지 않음	시험되지 않음	시험되지 않음
PD-1 + LAG3에 대한 CR	4 (10)	0 (10)	0 (10)	3 (5)	3 (5)

실시예 14: s.c. 투여를 위한 약학적 제형

[0401] 본 발명의 상기 임의의 항체 분자를 다음과 같은 조성을 갖는 피하 적용을 위한 약학적 제형의 제조용으로 선택할 수 있다:

[0402] 약 물질: 100 mg/ml (1 내지 3 nmol/ml)

[0403] 아세트산염 완충액 : 25 mM

[0404] 트레할로스: 220 mM

[0405] Tween-20: 0.02%

[0406] 약 물질을 상기 조성을 가지는 용액으로 제형화하고 멸균처리하여 2 내지 8 °C에서 저장하였다.

[0407] 실시예 15: i.v. 투여를 위한 약학적 제형

본 발명의 상기 임의의 항체 분자를 i.v. 적용을 위한 약학적 제형의 제조용으로 선택할 수 있다. 본 발명의 항체에 적합한 약학적 제형의 일례는 다음과 같다.

21.5 mM 아세트산나트륨, 3.5 mM 아세트산, 240 mM 트레할로스, 0.67 mM L-메티오닌, 0.04% w/v 폴리소르베이트 및 주사용수 (WFI)로 이루어진 완충액 중에 본 발명의 항-PD1 항체가 20 mg/mL로 20 mL 바이알에 함유되어 있다.

25 mM 아세테이트, 240 mM 트레할로스, 0.67 mM 메티오닌, 0.04% (w/v) 폴리소르베이트 20, pH 5.5 및 주사용수 (WFI)로 이루어진 완충액 중에 본 발명의 항-LAG3 항체가 20 mg/mL로 20 mL 바이알에 함유되어 있다.

[0411] 실시예 16: 사람에서의 약학적 사용

상기 실시예 15에 기술된 용액이 이를 필요로 하는 환자, 예컨대 암을 앓고 있는 사람에게 2 내지 4주마다 정맥내 주입 (100 내지 200 mg의 용량)으로 적용된다.

서열

서열 번호	서열명	서열
1	PD1-1HCDR1	GFTFSASAMS
2	PD1-1HCDR2	YISGGGGDTYYSSSVKG
3	PD1-1HCDR3	HSNVNYYAMDY
4	PD1-1LCDR1	RASENIDTSGISFMN
5	PD1-1LCDR2	VASNQGS
6	PD1-1LCDR3	QQSKEVPWT
7	PD1-2HCDR1	GFTFSASAMS
8	PD1-2HCDR2	YISGGGGDTYYSSSVKG
9	PD1-2HCDR3	HSNPNYYAMDY
10	PD1-2LCDR1	RASENIDTSGISFMN
11	PD1-2LCDR2	VASNQGS
12	PD1-2LCDR3	QQSKEVPWT
13	PD1-3HCDR1	GFTFSKSAMS
14	PD1-3HCDR2	YISGGGGDTYYSSSVKG
15	PD1-3HCDR3	HSNVNYYAMDY
16	PD1-3LCDR1	RASENIDVSGISFMN
17	PD1-3LCDR2	VASNQGS
18	PD1-3LCDR3	QQSKEVPWT
19	PD1VH1	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASA MSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKG GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRRAEDTAVYYCAR HSNVNYYAMDYWGQQGTLVTVSS

[0413]

20	PD1VL1	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGIS FMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTF GQGTKEIK
21	PD1VH2	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASA MSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGDTYYSSSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR HSNVNYYAMDYWGQGTLTVSS
22	PD1VL2	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGIS FMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTF GQGTKEIK
23	PD1VH3	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSA MSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGDTYYSSSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR HSNVNYYAMDYWGQGTLTVSS
24	PD1VL3	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGIS FMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTF GQGTKEIK
25	PD1VH4	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSA MSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGDTYYSSSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR HSNVNYYAMDYWGQGTLTVSS
26	PD1VL4	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGIS FMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTF GQGTKEIK
27	PD1VH5	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSA MSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGDTYYSSSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR HSNVNYYAMDYWGQGTLTVSS
28	PD1VL5	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGIS FMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTF GQGTKEIK
29	PD1HC1	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASA MSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGDTYYSSSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR

[0414]

		HSNVNYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSLGT KTYTCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCCPCA PEFLGGPSVFLFFPKPKDTLMISRTPEVTCVV VSQEDPEVQFNWYVGVEVNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV DSDGSFFFLYSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSG
30	PD1LC1	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENI DTSGIS FMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPAR FSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTF GQGT KLEIKRTVAAPS VIFPPSDEQLKSGTASV VCLLN NFYPREAKV QW KVDNALQSGNSQ EV TE QDSKD STYSL S T L SKAD YE KHKV YACE VTHQ GLSPV TKSFNR GEC
31	PD1HC2	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFT SASA MSWVRQAPGKGLEW VAYISGGGD TYYSS VK GRFT ISRD NAKNS LYLQM NSLRA EDTA VYYCAR HSNP NYYAM DYWG QGTL VT SSA STKG PSVF PL APCSR STSE STA ALG CLV KDYF PEP VT WSW NSG ALT SGV HTFP AVLQ SSGL YLS SSV TP SSL GT KTY TCN DH KPS NTK VD KR VE SKY GPP CCPCA PEFL GGPS VFL FFPK PKDT LMIS RTPE VTC VV VSQ EDPE VQFN WYVG VEV NAK TKP REEQ FN STY RV SV LTV LHQ DWL NGKEY KCK VSN KGL PS SIE KTISK AKG QP REP QVY TL PPS QE EMT KNQ VS LT CLV KG FY PSD IA VE WES NG QP EN NYK TP PV L Y D S D GS FF FL YS R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E AL HN HY TQ K S L S L S L G
32	PD1LC2	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENI DTSGIS FMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPAR FSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTF GQGT KLEIKRTVAAPS VIFPPSDEQLKSGTASV VCLLN NFYPREAKV QW KVDNALQSGNSQ EV TE QDSKD STYSL S T L SKAD YE KHKV YACE VTHQ GLSPV TKSFNR GEC
33	PD1HC3	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFT SKSA MSWVRQAPGKGLEW VAYISGGGD TYYSS VK GRFT ISRD NAKNS LYLQM NSLRA EDTA VYYCAR HSNV NYYAM DYWG QGTL VT SSA STKG PSVF PL APCSR STSE STA ALG CLV KDYF PEP VT WSW NSG

[0415]

		ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTVKDRVESKYGPPCCPCA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VSQEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSG
34	PD1LC3	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGIS FMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSG SGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
35	PD1HC4	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSA MSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGDTYYSSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSRAEDTA VYYCAR HSNVYYAMDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTVKDRVESKYGPPCCPCA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VSQEDPEVQFNWYVGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSG
36	PD1LC4	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGIS FMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSG SGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
37	PD1HC5	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSA MSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGDTYYSSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSRAEDTA VYYCAR HSNVYYAMDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTVKDRVESKYGPPCCPCA

[0416]

		PEFLGGPSVFLFFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVTLLPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHE ALHNHYTQKSLSLGL
38	PD1LC5	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGIS FMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEPWT GQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLNNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
39	LAG-1HCDR1	GFSLSTSDMGVG
40	LAG-1HCDR2	HIWWDDVKRYNPALKS
41	LAG-1HCDR3	IEDYGVSYFYFDY
42	LAG-1LCDR1	KASQDVSTAVA
43	LAG-1LCDR2	SASYRYT
44	LAG-1LCDR3	QQHYSIPLT
45	LAG-2HCDR1	GFSLSTSDMGVG
46	LAG-2HCDR2	HIWWDDVKRYNPALKS
47	LAG-2HCDR3	IVDYGVSYFYFDY
48	LAG-2LCDR1	KASQDVSTAVA
49	LAG-2LCDR2	SASYRYT
50	LAG-2LCDR3	QQHYSIPLT
51	LAGVH1	QVTLVESGGVVQPGRSRLSCAFSGFSLSTSD MGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPAL KSRFTISRDNSKNLTYLQMNSLRAEDTAVYFCAR IEDYGVSYFYWDYWGQGTTVTVSS
52	LAGVL1	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGS GTDFTLTSSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQG TKLEIK

[0417]

53	LAGVH2	QVTLKESGPTLVKPTQTLTCSFGFSLSTSDM GVGVIRQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYNPALK SRLTITKDTSKNQVLTMTNMMDPVDTATYFCARI EDYGVSYFDYWGQQGTTVTVSS
54	LAGVL2	DIQMTQSPLSASVGDRVTFTCKASQDVSTAV AWYQQKPGKAPKLLIYSASYRTGVPDRFSGSG SGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQ GTKLEIK
55	LAGVH3	QVTLVESGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLSTSD MGVGWVRQPPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPAL KSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCA IEDYGVSYFDYWGQQGTTVTVSS
56	LAGVL3	DIQMTQSPLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASYRTGVPDRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGAGT KLEIK
57	LAGVH4	QVTLVESGGVVQPGRSRLSCAFSGFSLSTSD MGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPAL KSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAR IEDYGVSYFDYWGQQGTTVTVSS
58	LAGVL4	DIVMTQSPLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASYRTGVPDRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQG TKLEIK
59	LAGVH5	QVTLKESGPTLVKPTQTLTCSFGFSLSTSDM GVGVIRQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYNPALK SRLTITKDTSKNQVLTMTNMMDPVDTATYFCARI EDYGVSYFDYWGQQGTTVTVSS
60	LAGVL5	DIQMTQSPLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASYRTGVPDRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQHYSIPLTFGQG TKLEIK
61	LAGHC1	QVTLVESGGVVQPGRSRLSCAFSGFSLSTSD MGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPAL KSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAR IEDYGVSYFDYWGQQGTTVTSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSN GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLNG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVLFPPKPKDLMISRTPEVTCVV

[0418]

		DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVTLPSSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSG
62	LAGLC1	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSIITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
63	LAGHC2	QVTLKESGPTLVKPTQTLTCSFGFSLSTDMGVGWRQPPGKALEWLAHIWWDDVCRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDTATYFCARIEDYGVSYFYFDYWGQGTTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSLGKTTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSIEKTISKAKGQPREPQVTLPSSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSG
64	LAGLC2	DIQMTQSPSFLSASVGDRVFTFTCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC
65	LAGHC3	QVTLVESGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLSTD MGVGWVRQPPGKGLEWVAHIWWDDVCRYNPA LKSRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCA RIEDYGVSYFYFDYWGQGTTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSLGKTTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL

[0419]

		PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSG
66	LAGLC3	DIQMTQSPLSASVGDRVITCKASQDVSTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASYRTGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGAGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFRGEC
67	LAGHC4	QVTLVESGGVVQPGRLRLSCAFSGFSLSTSD MGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPAL KSRFTISRDNSKNLTYLQMNSLRAEDTATYFCAR IEDYGVSYFDYWQGTTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSLG TKTYTCNVDHKPNTKVDKRVESKYGPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSG
68	LAGLC4	DIVMTQSPLSASVGDRVITCKASQDVSTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASYRTGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFRGEC
69	LAGHC5	QVTLKESGPTLVKPTQTLTCSFGFSLSTSDM GVGVWIRQPPGKALEWLALIHWDDVKRYNPALK SRLTITKDTSKNQVLTMTNMDPVDTATYFCARI VDYGVSYFDYWQGTTVSSASTKGPSVFP APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSLG KTYTCNVDHKPNTKVDKRVESKYGPPCP PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP VPL

[0420]

		DSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSG
70	LAGLC5	DIQMTQSPLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVA WYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFGSGS GTDFTLTSSLQPEDFAVYCCQHYSIPLTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWVVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFRNRC
71	nPD1VH1	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGGCGGGTC TCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTCAG CTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCGCTA GCGCATGAGCTGGTGCGCCAAGCCCCAGG CAAGGGCCTGGAGTGGGTGCCCTACATCAGC GGCGCGGGCGGACACCTACTACAGCTCCA GCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCAGCCCGA CAACGCCAAAAAACAGCCTGTACCTGCAAATGA ACAGCCTGCGCCCGAGGACACCGCCGTGA CTACTGCGCCCGCCACAGCAACGTCAACTACT ACGCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCT GGTGACCGTGAGCAGC
72	nPD1VL1	GAGATCGTGTGACCCAGAGGCCAGCCACCC GAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACCATG AGCTGCCCGCCAGCGAGAACATCGACACCA GCGGCATCAGCTTCATGAACCTGGTACCAAGCAG AAGCCAGGCCAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTA CGTGGCCAGCAACCAGGGCAGCGGCGATCCCA GCCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCG ACTTCACCCCTGACCATCAGCCGCTGGAGCCA GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGAG CAAGGAAGTCCCAGGACCTCGGCCAAGGTA CTAAGCTGGAGATCAAG
73	nPD1VH2	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGGCGGGTC TCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTCAG CTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCGCTA GCGCATGAGCTGGTGCGCCAAGCCCCAGG CAAGGGCCTGGAGTGGGTGCCCTACATCAGC GGCGCGGGCGGCGACACCTACTACAGCTCCA GCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCAGCCCGA CAACGCCAAAAAACAGCCTGTACCTGCAAATGA ACAGCCTGCGCCCGAGGACACCGCCGTGA CTACTGCGCCCGCCACAGCAACCCAAACTACT ACGCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCT GGTGACCGTGAGCAGC

[0421]

74	nPD1VL2	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCAGGCCACCC GAGCCTGAGCCAGGCAGCGCGCCACCATG AGCTGCCGCGCAGCGAGAACATCGACACCA GCGGCATCAGCTTATGAACTGGTACCAAGCAG AAGCCAGGCCAGGCCAAAGCTGCTGATCTA CGTGGCAGCAACCAGGGCAGCGGCATCCCA GCCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCG ACTTCACCCCTGACCATCAGCCGCTGGAGCCA GAGGACTTCGCGTGTACTACTGCCAGCAGAG CAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGGCCAAGGTA CTAAGCTGGAGATCAAG
75	nPD1VH3	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGGCGGGTC TCGTGCAGCCAGGCAGGTAGCCTGCGCCTCAG CTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAAGA GCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCAGG CAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTACATCAGC GGCGCGGGCGGCAGCACCTACTACAGCTCCA GCGTGAAGGGCGCTTCACCATCAGCCGCGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGA ACAGCCTGCGCCGCCAGGAGACACCGCCGTGA CTACTGCGCCGCCACAGCAACGTCAACTACT ACGCATGGACTACTGGGCAAGGCACCCCT GGTACCGTGAGCAGC
76	nPD1VL3	GAGATCGTGCTGACCCAGAGGCCACCC AAGCCTGAGCCAGGCAGCGCGCCACCATG AGCTGCCGCGCAGCGAGAACATCGACACCA GCGGCATCAGCTTATGAACTGGTACCAAGCAG AAGCCAGGCCAGGCCAAAGCTGCTGATCTA CGTGGCAGCAACCAGGGCAGCGGCATCCCA GCCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCG ACTTCACCCCTGACCATCAGCCGCTGGAGCCA GAGGACTTCGCGTGTACTACTGCCAGCAGAG CAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGGCCAAGGTA CTAAGCTGGAGATCAAG
77	nPD1VH4	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGGCGGGTC TCGTGCAGCCAGGCAGGTAGCCTGCGCCTCAG CTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAAGA GCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCAGG CAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTACATCAGC GGCGCGGGCGGCAGCACCTACTACAGCTCCA GCGTGAAGGGCGCTTCACCATCAGCCGCGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGA ACAGCCTGCGCCGCCAGGAGACACCGCCGTGA CTACTGCGCCGCCACAGCAACGTCAACTACT

[0422]

		ACGCCATGGACTACTGGGCCAGGGCACCT GGTACCGTGAGCAGC
78	nPD1VL4	GAGATCGTGCTGACCCAGAGGCCAGCCACCT AAGCCTGAGCCCAGGCAGCGCGCCACCATG AGCTGCCGCCAGCGAGAACATCGACCACA GCGGCATCAGCTTCATGAACCTGGTACCAAGCAG AAGCCAGGCCAGGCCAAAGCTGCTGATCTA CGTGGCCAGCAACCAGGGCAGCGGCATCCCA GCCCGCTTCAGCGGAGCGGGCAGCGGCACCG ACTTCACCCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCA GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGAG CAAGGAAGTCCCATGGACCTCGGCCAAGGTA CTAAGCTGGAGATCAAG
79	nPD1VH5	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGGCGGTC TCGTGCAGCCAGGCCAGGTAGCCTGCGCCTCAG CTGCACCGCCAGCGGGCTTCACCTTCAGCAAGA GCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCAGG CAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTACATCAGC GGCGCGGGCGGCAGACACCTACTACAGCTCCA GCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCAGCCGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGA ACAGCCTGCGCCGAGGACACCGCCGTGA CTACTGCGCCGCCACAGCAACGTCAACTACT ACGCCATGGACTACTGGGCCAGGGCACCT GGTACCGTGAGCAGC
80	nPD1VL5	GAGATCGTGCTGACCCAGAGGCCAGCCACCT GAGCCTGAGCCCAGGCAGCGCGCCACCATG AGCTGCCGCCAGCGAGAACATCGACGTA GCGGCATCAGCTTCATGAACCTGGTACCAAGCAG AAGCCAGGCCAGGCCAAAGCTGCTGATCTA CGTGGCCAGCAACCAGGGCAGCGGCATCCCA GCCCGCTTCAGCGGAGCGGGCAGCGGCACCG ACTTCACCCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCA GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGAG CAAGGAAGTCCCATGGACCTCGGCCAAGGTA CTAAGCTGGAAATCAAG
81	nPD1HC1	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGGCGGTC TCGTGCAGCCAGGCCAGGTAGCCTGCGCCTCAG CTGCACCGCCAGCGGGCTTCACCTTCAGCGCTA GCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCAGG CAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTACATCAGC GGCGCGGGCGGCAGACACCTACTACAGCTCCA GCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCAGCCGGA CAACGCCAAAAAACAGCCTGTACCTGCAAATGA

[0423]

		ACAGCCTGCGGCCGAGGAACACCGCCGTGA CTACTGCGCCGCCACAGCAACGTCAACTACT ACGCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCC GGTGACCGTGAGCAGCGCTCCACAAAGGGC CCTTCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTTGCTCCC GTCCACCTCGAGTCTACCGCCGCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAGGCCGTG ACCGTGTCTGGAACTCTGGGCCCTGACCTC CGCGTGACACCTCCCTGCTGTGCTGCAGT CCTCGGCCTGACTCCCTGTCCTCCGTGCG ACCGTGCCTCCCTAGCCTGGCACCAAGAC CTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCTCCA ACACCAAGGTGGACAAGGGTGGAACTAAG TACGGCCCTCCCTGCCCCCCCTGCCCTGCC CTGAATTCTGGCGGACCCCTCCGTGTTCTG TTCCCCCCAAAGGCCAACGGACACCCGTATGAT CTCCCGGACCCCGAACGTGACCTGCGTGGT GTGGACGTGTCAGGAAGATCCGAGGTCC AGTTAATTGTAACGTGGACGGCGTGGAAAGTG CACAAACGCCAAGACCAAGGCCAGAGAGGAAC AGTTCAACTCCACCTACC GG GTGGTGTCCGTG CTGACCGTGTGACCCAGGACTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAG GCCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTC CAAGGCCAACGGCCAGCCCCCGAGCCCCAG GTGTACACCCCTGCCCTCCAAGCCAGGAAGAGAT GACCAAGAACCAAGGTGTCCTGACCTGTCTGG TCAAGGGCTTCAACCCCTCCGATATGCCGTG GAATGGGAGTCCAACGGCCAGGCCAGAAC ACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTCTCCTGTACTCTCGGCTGAC CGTGACAAGTCCCGTGGCAGGAAGGCAAC GTCTCTCCTGTCCTGATGCACGAGGCC GCACAACCACATACACCCAGAACGTCCCTGTCCC TGAGCCTGGGC
82	nPD1LC1	GAGATCGTGTGACCCAGAGGCCAGGCCACCC GAGCTGAGCCCAGGCAGCGAGCGGCCACCATG AGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGACACCA GC GG CATCAGCTTCACTGAACCTGGTACCA CGAG AAGCAGGCCAGGCCAACAGCTGCTGATCTA CGTGGCCAGCAACCCAGGGCAGCGGCATCCCA GCCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCG ACTTCACCCCTGACCATCAGCCGCTGGAGCCA GAGGAAGTCCCATGGACCTCGGCCAAGGTA CTAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTCCGCCATCTGATGAG

[0424]

		CAATTGAAATCTGGAACTGCCTCTGGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT CGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAGAGC TTCAACAGGGAGAGTGT
83	nPD1HC2	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGGCGGCGTC TCGTGAGCCAGGCGTAGCCTGCGCCCTCAG CTGACCCGCCAGCGGCTTACCTTACGGCTA GCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCAGG CAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTACATCAGC GGCGCGGGCGGCGACACCTACTACAGCTCA GCGTGAAGGGCCGCTTACCATCAGCCCGA CAACGCCAAAAAACAGCCTGTACCTGCAAATGA ACAGCCTGCGCGCCAGGACACCGCCGTGA CTACTGCGCCCGCCACAGCAACCCAAACTACT ACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCC GGTGACCGTGAGCGCGCTCCACAAAGGGC CCTTCGTTGCCCCCTGGCCCTTGCTCCCG GTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGGCCGTG ACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTC CGCGTGCACACCTCCCTGCTGTGCTGCAGT CCTCCGGCTGTACTCCCTGCTCTCCGTG ACCGTGCCTCCCTAGCCTGGGACCAAAGAC CTACACCTGTAACGTGGACCACAAGGCCCTCA ACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAACTAAG TACGGCCCTCCCTGCCCCCCTGCCCTGCC CTGAATTCTGGCGGACCCCTCCGTGTTCTG TTCCCCCCTAACGCCAAGGACACCCCTGATGAT CTCCCGGACCCCCGAAGTGAACCTGCGTGGT GTGGACGTGCCCCAGGAAGATCCCGAGGTCC AGTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTG CACAACGCCAACCAAGGCCAGAGAGGAAC AGTCAACTCCACCTACCGGGTGGTCCGTG CTGACCGTGTGCAACCAGGACTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAG GGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTC CAAGGCCAACGGGCCAGCCCCCGGAGCCCCAG GTGTACACCCCTGCCCTCCAAGCCAGGAAGAGAT GACCAAGAACCAAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATGCCGTG GAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGAGAACAC ACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCC

[0425]

		GACGGGCTCCTTCCCTGTACTCTCGGCTGAC CGTGGACAAGTCCCAGGTGGCAGGAAGGCAAC GTCTTCTCCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCC TGAGCCTGGGC
84	nPD1LC2	GAGATCGTGTGACCCAGAGGCCAGGCCACCATG GAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGGCCACCATG AGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGACACCA GCGGCATCAGCTTCATGAACCTGGTACCAAGCAG AAGCCAGGCCAGGCCAAAGCTGCTGATCTA CGTGGCCAGCAACCAGGGCAGCGGCATCCA GCCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCG ACTTCACCCCTGACCATCAGCCGCTGGAGCCA GAGGACTTCGCCGTGACTACTGCCAGCAGAG CAAGGAAGTCCCATGGACCTTGGCCAAGGTA CTAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCACATCTGATGAG CAATTGAAATCTGAACTGCTCTGTTGTGTC CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCAACC ATCAGGGCCTGAGCTGCCGTACAAAGAGC TTCAACAGGGAGAGTGT
85	nPD1HC3	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGGCGGCCGTC TCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTCAG CTGCACCGCCAGCGGCTTACCTCAGCAAGA GCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCAGG CAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCTACATCAGC GGCGCGGCCGCGACACCTACTACAGCTCCA GCGTGAAGGGCGCTTACCATCAGCCGCGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGA ACAGCCTGCGCCCGAGGACACCGCCGTGA CTACTGCGCCCGCCACAGCAACGTCAACTACT ACGCATGGACTACTGGGGCAGGGCACCC GGTGACCGTGAGCAGCGCCTCCACAAAGGGC CCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTTGCTCCCG GTCCACCTCCGAGGTACCCGCCGCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGGCCGTG ACCGTGTCCCTGGAACTCTGGGCCCTGACCTC CGGCGTGACACCTTCCCTGCTGTGCTGAGT CCTCCGGCCTGACTCCCTGCTCCCGTCGTG ACCGTGCCTCCCTAGCCTGGCACCAAGAC CTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCA

[0426]

		ACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAG TACGGCCCTCCCTGCCCCCCCTGCCCTGCC CTGAATTCTGGCGGACCCTCGTGTTCCTG TTCCCCCAAAGCCCCAAGGACACCCCTGATGAT CTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTCC AGTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAACTG CACAAACGCCAACCCAAGGCCAGAGAGGAAC AGTCAACTCCACCTACCGGGTGGTCCGTG CTGACCGGTGCTGCACCGGACTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAGGTGTCCAACAAAG GGCCTGCCCTCAGCATCGAAAAGACCATCTC CAAGGCCAACGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAG GTGTACACCTGCCTCCAAGGCCAGGAAGAGAT GACCAAGAACCAAGGTGTCCCTGACCTGCTGG TCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATGCCGTG GAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCCCGAGAAC ACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCTTCTCCTGTACTCTGGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAAC GTCTCTCCTGCTCCGTATGCACGAGGCCCT GCACAACCAACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCC TGAGCCTGGC
86	nPD1LC3	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCAGGCCACCC GAGCCTGAGCCAGGCAGCGCAGCGGCCACCATG AGCTGCCGCCAGCGAGAACATCGACGTAA GCGGCATCAGCTTATGAACTGGTACCAAGCAG AAGCCAGGCCAGGCCAAAGCTGCTGATCTA CGTGGCCAGCACCAAGGGCAGCGGCATCCCA GCCCGCTTCAGCGGAGCGGGCAGCGGCACCG ACTTCACCTGACCATCAGCCGCTGGAGCCA GAGGACTTCGCGTGTACTACTGCCAGCAGAG CAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGGCCAAGGTA CTAAGCTGGAAATCAAGCGTACTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTATCTCCCGCCATCTGATGAG CAATTGAAATCTGGAACTGCCCTGTGTTGTG CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCAA CGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTACGCCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGAGAGTGT
87	nPD1HC4	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGGCGGCG TCGTGCAGCCAGGCCAGGCGTAGCCTGCGCCTCAG

[0427]

		CTGCACCGCCAGCGGCTCACCTCAGCCGCA GCGCCATGAGCTGGGTGCCAACCCCCAGG CAAGGGCCTGGAGTGGGTGCCACATCAGC GGCGCGGCCGCGACACCTACTACAGCGTCA GCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCAGCCGCGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGAAATGA ACAGCCTGCGCCCGAGGACACCGCCGTGA CTACTGCGCCCGCCACAGCAACTACAACACT ACGCATGGACTACTGGGGCAGGGCACCC GGTACCGTGAGCAGCGCCTCCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCGCTAGCACCCCTCTCAA GAGCACCTCTGGGGCACAGCGGCCCCTGGG TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTGAGTGGAACTCAGGCGCCGTGACC AGCGCGTGACACCTCCCGCTGTCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACC GTGCCAGCACCTGAAGCCGCTGGGGACCG TCAGTCTCCTCTTCCCCAAAACCCAAGGA CACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA CATCGTGTTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGAC TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGT CTCCAACAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA AAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGA GAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCG CGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTAAAGTTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTATCCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGC CGGAGAACAACTACAAGAACACGCCCTCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTCTTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA GCCTCTCCCTGCTCTCCGGGT
88	nPD1LC4	GAGATCGTGTGACCCAGAGCCCAGGCCACCC AAGCCTGAGCCCAGCGAGCGCGCCACCATG AGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGACCA GCAGCATCAGCTCATGAACCTGGTACCGACAG AAGCAGGCCAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTA CGTGGCCAGCAACCAGGGCAGCGGCATCCCA

[0428]

		GCCCCGCTTCAGCGGGCAGCGGCAGCGGCACCG ACTTCACCCCTGACCATCAGCCGCTGGAGCCA GAGGAAGTCCCATGGACCTTCGGCCAAGGTA CTAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCA CCATCTGTTCATCTTCCCCTGACATCTGATGAG CAATTGAAATCTGAACTGCTCTGTTGTGTC CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCAA CGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT
89	nPD1HC5	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGGCGGCGGTC TCGTGCAAGCCAGGCGTAGCCTGCGCCTCAG CTGCAACCGCCAGCGCTCACCTCAGCGCA GCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCAGG CAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTACATCAGC GGCGCGCGCGGCGACACCTACTACAGCGTCA GCGTGAAGGGCCGCTTACCCATCAGCCGCGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGA ACAGCCTGCGCGCCACAGCAACTACAACACT ACGCCATGGACTACTGGGGCAGGGCACCC GGTGACCGTGAGCAGCGCCTCCACAAAGGGC CCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCCC GTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCC ACCGTGTCCCTGAACTCTGGCGCCCTGACCTC CGGCGTGACACCTCCCTGCTGTGCTGCAGT CCTCCGGCCTGTAECTCCCTGTCCTCGTCGTG ACCGTGCCTCCCTAGCCTGGGACCAAGAC CTACACCTGTAACGTGGACCAAGGCCCTCCA ACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGATCTAAG TACGCCCTCCCTGCCCCCTGCCCTGCC CTGAATTCTGGCGGACCCCTCCGTGTTCTG TTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCCTGATGAT CTCCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGT GTGGACCGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGGTCC AGTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTG CACAAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAAC AGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGT CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAG GGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTC

[0429]

		CAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAG GTGTACACCCCTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGAT GACCAAGAACCAAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATGCCGTG GAATGGGAGTCCAACCGGCCAGCCCGAGAACAA ACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTGTACTCTCGGCTGAC CGTGACAAGTCCCGTGGCAGGAAGGCAAC GTCTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAAACCAACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCC TGAGCCTGGC
90	nPD1LC5	GAGATCGTGTGACCCAGAGGCCAGCCACCC AAGCCTGAGCCCAGGCAGCGGCCACCATG AGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATGACCC GCGGCATCAGCTTCATGAACCTGGTACCA AAGCCAGGCCAGGCCAAAGCTGCTGATCTA CGTGGCCAGCAACCAGGGCAGCGGCATCCCA GCCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCCACCG ACTTCACCCCTGACCATCAGCCGCTGGAGCCA GAGGACTTCGCGGTGACTACTGCCCAGCAGAG CAAGGAAGTCCCAGTGGACCTTCGGCCAAGGTA CTAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAG CAATTGAAATCTGGAACCTGCTCTGTTGTTG CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCAA CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT
91	nLAGVH1	CAGGTACCCCTGAAGGAGAGCGGCCAACCC TGGTGAAGCCAACCCAGACCCCTGACCCCTGACC TGCAGCTTCAGCGGCTTCTCCCTGAGCACCAG CGACATGGCGTGGGCTGGATTGCCAACCA CCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCACCA TCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCTACAACCC GCCCTGAAGAGGCCCTGACCATCACCAGGA CACCAGCAAGAACCAAGGTGGTGTGCTGACCATGA CC
92	nLAGVL1	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTCT GAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCTC ACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCG CCGTCGCCTGGTATCAGCAGAACGCTGGCAAG

[0430]

		GCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGGCCAGCTA CCGCTACACCGCGTGCAGACCGCTTCAGC GGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC ACC
93	nLAGVH2	CAGGTGACCCCTGGTGGAGAGCGGGCGGCCG TCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGAGCCTGAG CTGCGCTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGCACCA GCGACATGGGCGTGGCTGGCTGGCCAAACC ACCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCCAC ATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCTAACACCC AGCCCTGAAGAGCCGCTTACCATCAGCCGCG ACAACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAAATG AAC
94	nLAGVL2	ACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTCCTG AGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACGATCA CCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCGC CGTCGCCTGGTATCAGCAGAACGCTGGCAAG GCCCAAAGCTGCTGATCTACAGGCCAGCTA CCGCTACACCGCGTGCAGACCGCTTCAGC GGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC ACC
95	nLAGVH3	CAGGTGACCCCTGGTGGAGAGCGGGCGGCCG TCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGCGCTGAG CTGCGCTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGCACCA GCGACATGGGCGTGGCTGGATCCGCAAGC CCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCCAC ATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCTAACACCC AGCCCTGAAGAGCCGCTTACCATCAGCCGCG ACAACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAAATG AAC
96	nLAGVL3	GACATCGTGTGATGACCCAGAGCCCTAGCTTCCT GAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATC ACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCG CCGTCGCCTGGTATCAGCAGAACGCTGGCAAG GCCCAAAGCTGCTGATCTACAGGCCAGCTA CCGCTACACCGCGTGCAGACCGCTTCAGC GGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC ACC
97	nLAGVH4	CAGGTGACCCCTGGTGGAGAGCGGGCGGCCG TCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGCGCTGAG

[0431]

		CTGCGCTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGCACCA GCGACATGGCGTGGCTGGATCCGCCAAGC CCCAGGCAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCAC ATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCTACAACCC AGCCCTGAAGAGCCGTTTACCATCAGCCGCG ACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAAATG AAC
98	nLAGVL4	GACATCCAGATGACCCAGAGGCCCTAGCTTCCT GAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGAGCATC ACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCG CCGTCGCCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAG GCCCAAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCTA CCGCTACACCGCGCTGCCAGACCGCTTCAGC GGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC ACC
99	nLAGVH5	CAGGTCAACCTGAAGGAGAGCGGCCAACCC TGGTGAAGCCAACCCAGACCCCTGACCCCTGACC TGCAGCTTCAGCGGCTTCCCTGAGCACAG CGACATGGCGTGGCTGGATTGCCAACCA CCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCACCA TCTGGTGGGACCGACGTGAAGCGCTACAACCCCA GCCCTGAAGAGCCGCTGACCATCACCAAGGA CACCAAGCAAGAACCCAGGTGGTGTGACCATGA CC
100	nLAGVL5	GACATCCAGATGACCCAGAGGCCCTAGCTTCCT GAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGAGCATC ACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCG CCGTCGCCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAG GCCCAAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCTA CCGCTACACCGCGCTGCCAGACCGCTTCAGC GGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC GTG
101	nLAGHC1	CAGGTCAACCTGAAGGAGAGCGGCCAACCC TGGTGAAGCCAACCCAGACCCCTGACCCCTGACC TGCAGCTTCAGCGGCTTCCCTGAGCACAG CGACATGGCGTGGCTGGATTGCCAACCA CCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCACCA TCTGGTGGGACCGACGTGAAGCGCTACAACCCCA GCCCTGAAGAGCCGCTGACCATCACCAAGGA CACCAAGCAAGAACCCAGGTGGTGTGACCATGA CCAACATGGACCCAGTGGACACCGCCACCTAC TTCTGCGCCCGCATCGAGGACTACGGCGTGA

[0432]

		GCTACTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACC ACCGTGACCGT GAGCAGCGCCTCCACAAAGG GCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCTTGCTCC CGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCC GTGACCGTGCTGGAACTCTGGCGCCCTGAC CTCCGGCGTGCACACCTCCCTGCTGTGCTGC AGTCCTCCGGCCTGACTCCCTGCTCCCGTC GTGACCGTGCCCTCCTCTAGCCTGGCACCAA GACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCT CCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCT AAGTACGGGCCCTCCCTGCCCTGGCCCTGCG CCCTGAATTCTGGCGGACCCCTCGTGTCC TGTTCCCCCAAAGCCAAGGACACCCGATG ATCTCCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGT GGTGGACGTGTCAGGAAGATCCCAGGTC CAGTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAACT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAA CAGTTCAACTCCACCTACGGGTGGTGTCC GCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAAC GGCAAAGAGTACAAGTGCAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCTCAGCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCA GGTGTACACCCCTGCCCTCAAGCCAGGAAGAGA TGACCAAGAACCGAGGTGTCCTGACCTGTCTG GTCAAGGGCTCTACCCCTCCGATATGCC GGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCCCGAGAAC AACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCTTCTCCTGACTCTCGCTGA CCGGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAA CGTCTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGGCC TGCACAACCAACTACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGAGCCTGGGC
102	nLAGLC1	GACATCCAGATGACCCAGAGGCCCTAGCTTCC GAGCGCCAGCGTCGGCGACCCCGTGACCTC ACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCG CCGTCGCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAG GCCCTAAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCTA CCGCTACACCGCGCTGCCAGACCGCTTCAGC GGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAACCAAGAGGACTTC ACCTACTACTGCCAGCAGCACTACAGCATTCC ACTGACCTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGTCTC ATCTCCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGCGCTGCTGAATAA CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA

[0433]

		AGGTGGATAACGCCCTCCAATGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCGTACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT CTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA GCTCGCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGT
103	nLAGHC2	CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGGCGGGCG TCGTGCAGCCAGGCGCAGCCTGAGCCTGAG CTGCCTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGCACCA GGACATGGCGTGGCTGGTGGCGCAACC ACCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGTGGCCAC ATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCTACAACCC AGCCCTGAAGAGCCGTTACCATCAGCCGCG ACAACAGCAAGAACACCGTGTACCTGCAAATG AACAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCACCT ACTACTGCGCCCGCATCGAGGACTACGGCGT GAGCTACTACTTCGACTACTGGGCCAGGGCA CCACCGTGACCGTGAGCAGCGCTCCACAAA GGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCTTGT CCCGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAGCC CGTGACCGTGCTCTGGAAACTCTGGCGCCCTGA CCTCCGGCGTGACACCTTCCCTGCTGTGCTG CAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGT CGTGACCGTGCCCTCTAGCCTGGCACCA AGACCTACACCTGTAACTGGACCACAAGCCC TCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATC TAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCTGCCCTG CCCCCTGAATTCTGGGGGACCCCTCCGTGTT CTGTTCCCCCCTGGGGGACCCCTGAT GATCTCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTG GTGGTGGACGTGCTCCAGGAAGATCCGAGG TCCAGTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAA GTGCACAACGCCAAGGCCAAGGCCAGAGAGG AACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAA CGGCAAAGAGTACAAGTCAAGGTGTCCAACA AGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATC TCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCCGGAGCCCC AGGTGTACACCTGCCTCCAAGCCAGGAAGAG ATGACCAAGAACCCAGGTGTCCCTGACCTGTCT GGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCG TGGATGGAGTCCAACGGCCAGCCCCGAGAA CAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACT CCGACGGCTCTTCTTCTGTACTCTCGGCTG ACCGTGGACAAGTCCCGTGGCAGGAAGGCA

[0434]

		ACGTCTTCTCCTGCTCCGTATGCACGAGGCC CTGCACAACCACATACACCCAGAAGTCCCTGTC CCTGAGCCTGGGC
104	nLAGLC2	GACATCCAGATGACCCAGAGGCCCTAGCTTCT GAGGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACGATC ACCTGCAAGGCCAGGCCAGGACGTGAGCACCG CCGTCGCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAG GCCCAAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCTA CCGCTACACCGCGTGCCAGACCGCTTCAGC GGCAGCGGGCAGCGGCCACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAACCCAGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCAGCAGCACTACAGCATCCC ACTGACCTTGGGCCGGCACCAAGCTGGAGA TCAAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGCTTC ATCTCCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATCT GGAACTGCCTCTGGTGTGCGCTGCTGAATAA CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA AGGTTGATAACGCCCTCCAATGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT CTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA GCTGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGT
105	nLAGHC3	CAGGTGACCCCTGGTGGAGAGCGGGCGGGCG TCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGCGCCTGAG CTGCCTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGCACCA GCGACATGGGCGTGGGCTGGATCCGCCAAGC CCCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGGTGGCCAC ATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCTAACACCC AGCCCTGAAGAGCCGTTTACCATCAGCGCG ACAACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAAATG AACAGCCTGCGCGCGAGGGACACCGCACCT ACTCTGCGCCCCCATCGAGGACTACGGCGTG AGCTACTACTCGACTACTGGGCCAGGGCAC CACCGTGACCGTGAGCAGCGCCTCCACAAAG GGCCCTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCTGCTC CCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGG GCTGCCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAGCCC GTGACCGTGCTCTGGAACTCTGGGCCCTGAC CTCCGGCGTGACACCTTCCCTGCTGTGCTG AGTCCTCCGGCCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTC GTGACCGTGCCCCCTCTAGCCTGGGACCAA GACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGGCC CCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCT AAGTACGGCCCTCCCTGCCCTGCCCTGC

[0435]

		CCCTGAATTCTGGCGGACCCCTCCGTGTTCC TGTCCTCCCCAAAGCCAAGGACACCCTGATG ATCTCCCGAACCCCGAAGTGACCTGCGTGGT GGTGGACGTGTCAGGAAAGATCCCAGGGTC CAGTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGA CAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGT GCTGACCGTGTGACCAGGACTGGCTGAAC GGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGGCCTGCCCTCAGCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGGCCCA GGTGTACACCCCTGCCTCCAAGGCCAGGAAGAGA TGACCAAGAACCAAGGTGTCCCTGACCTGTCTG GTCAGGGCTCTACCCCTCCGATATGCCGT GGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTCTTGTACTCTCGGCTGA CCGTGGACAAGTCCCCTGGCAGGAAGGCAA CGTCTCTCCTGCTCCGTGATGACGAGGCC TGCACAACCAACTACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGAGCCTGGGC
106	hLAGLC3	GACATCGTGATGACCCAGAGCCCTAGCTTCT GAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATC ACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCG CCGTCGCCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGCAAG GCCCAAAGCTGCTGATCTACAGGCCAGCTA CCGCTACACCGCGTGCAGCAGGCCCTTCAGC GGCAGCGGCAGCGGCCAGGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAACCAAGGACTTCAGC ACCTACTACTGCCAGCAGCACTACAGCATCCC ACTGACCTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGTCTC ATCTCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGCGCTGCTGAATAA CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAECTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT CTACGCCCTGCAAGTCACCCATCAGGGCTGA GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGT
107	hLAGHC4	CAGGTGACCCCTGGTGGAGAGCGGGCGGGCG TCGTGCAGCCAGGCCAGCCTGCGCCTGAG CTGCGCTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGCACCA GCGACATGGCGTGGCTGGATCCGCCAAGC

[0436]

		CCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAC ATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGTACAACCC AGCCTGAAGAGCGCTTACCATCAGCCGCG ACAACAGCAAGAACACCCCTGTACCTGCAAATG AACAGCCTGCAGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTTCTGCAGCCGATCGAGGACTACGGCGTG AGCTACTACTTCGACTACTGGGCCAGGGCAC CACCGTACCGTGAGCAGCGCCTCACAAG GGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCTTGCTC CCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTGTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGGCC GTGACCGTGTCTGGAACTCTGGGCCCTGAC CTCCGGCGTGCACACCTCCCTGCTGTGCTGC AGTCCTCCGGCTGTACTCCCTGCTCTCCGTC GTGACCGTGCCTCCCTAGCCTGGCACCAA GACCTACACCTGTAACGTGGACCAAGCCCT CCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCT AAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCTGCCCTGC CCCTGAATTCTGGCGGACCCCTCGTGTCC TGTTCCCCCAAAGCCAAAGGACACCCGTATG ATCTCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGT GGTGGACGTGCCCCAGGAAGATCCCGAGGTC CAGTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGT GCACAACGCCAAGGACCAAGCCCAGAGAGGAA CAGTTCAACTCCACCTACCAGGTGGTGTCCGT GCTGACCGTGTGACCGAGACTGGCTGAAC GGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCAAACAA GGGCCTGCCCTCAGCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCA GGTGTACACCCCTGCCCTCAAGGCCAGGAAGAGA TGACCAAGAACCGGTGTCCCTGACCTGTCTG GTCAGGGCTTCAACCCCTCCGATATGCCGT GGAATGGGAGTCCAACGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCTTCTGTACTCTCGCTGA CCGTGGACAAGTCCGGTGGCAGGAAGGCAA CGTCTCTCTGCTCCGTGATGACCGAGGCC TGCACAACCAACTACACCCAGAAGTCCCTGTC CTGAGCCTGGGC
108	nLAGLC4	GACATCCAGATGACCCAGAGGCCCTAGCTTCT GAGCGCCAGCGTGGCGACCGCGTGAGCATC ACCTGCAAGGCCAGGCCAGGACGTGAGCACCG CCGTCGCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAG GCCCAAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCTA CCGCTACACCGGGCGTGCCAGACCGCTTCAGC GGCAGCGGCAGCGGCCACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC

[0437]

		ACCTACTACTGCCAGCAGCACTACAGCATCCC ACTGACCTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGA TCAAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGCTTC ATCTTCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAA CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT CTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA GCTCGCCCCGTACAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGT
109	nLAGHC5	CAGGTACCCCTGAAGGAGAGCGGCCAACCC TGGTGAAGCCAACCCAGACCCCTGACCCCTGACC TGCAGCTTCAGCGGCTTCTCCCTGAGCACCCAG CGACATGGCGTGGGCTGGATTGCGCAACCA CCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCACCA TCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCTACAACCCA GCCCTGAAGAGGCCGCTGACCATCACCAAGGA CACCAAGCAAGAACCAAGGTGGTGTGACCATGA CCAACATGGACCCAGTGGACACCGCCACCTAC TTCTGCGCCCCGATCGTGGACTACGGCGTGTAG CTACTACTTCGACTACTGGGCCAGGGCACCA CCGTGACCGTGAGCGCCTCCACAAAGGG CCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCTTGTCTCCC GGTCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGG CTGCTCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAGCCCG TGACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCCCTGACC TCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCA GTCTCCGGCCTGTACTCCCTGCTCCGTG TGACCGTGCCTCTAGCCTGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTC CAACACCAAGGTGGACAAGGGGTGGAATCTA AGTACGGCCCTCCCTGCCCTGGGCTGCTG CCCTGAATTCTGGGGGGACCCCTCCGTGTTCC TGTTCCCCCAAGGCCAAGGGACACCCCTGATG ATCTCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGT GGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCAGGGTC CAGTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGT GCACAAACGCCAAGACCAAGGCCAGAGAGGAA CAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGT GCTGACCGTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAAC GGCAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCAACAA GGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCA GGTGTACACCCCTGCCCTCAAGCCAGGAAGAGA

[0438]

		TGACCAAGAACCAAGGTGTCCCTGACCTGTCTG GTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATGCCGT GGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCCAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTCTCCTGTACTCTCGGCTGA CCGTGGACAAGTCCCAGTGGCAGGAAGGCAA CGTCTTCTCCTGTCCTGATGCACGAGGCC TGCACAACCAACTACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGAGCCTGGGC
110	nLAGL5	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTCT GAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGAGCATC ACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCG CCGTCGCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAG GCCCAAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCTA CCGCTACACCGCGTGCAGACCGCTTCAGC GGCAGCGGCAGCGGACCGACTTCACCCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAACCAAGAGGACTTCGCC GTGTAECTGCCCAGCAGCACTACAGCATCCC ACTGACCTTGGCCAGGGACCCAAGCTGGAGA TCAAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATCT GGAAGTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAAATAA CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAGCACCCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAACACAAAGT CTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA GCTCGCCCGTCAACAAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGT
111	LAG3 예피토프 1	LLRRAGVT
112	LAG3예피토프 2	YRAAVHLRDRA
113	77E11 VK	DIVLTQSPASLAvgQRATMSRASENIDNSGI SFMNWFQQKPGQPPKLIYVASNQGSGVPARFS GSGSGTDFRLTIHPLEEDDTAMYFCQQSKEVPW TFGGTKLEIK
114	77E11 VH	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCTASGFTFSNSA MSWVRQTPERRLEWVAYISGGGDTYYSDSVK GRFTISRDNAKDTLYLHMSSLRSEDTALHYCARH SNSNYYAMDYWGQGTSVTVSS
115	PD1 예피토프	AISLAPKAQIKESL

[0439]

116	PD1 예피토프	AAFPEDRSQPGQDCRF
117	496G6 VK	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSFTCKASQDVNTAV AWYQQKPGQSPKLIYSASYRTGVPDFRTGSG SGTDFFTISSVQAEDLALYYCQQHYSIPLTFGA GTKLELK
118	496G6 VH	QVTLKESGPGLQPSQTLSTCSFSGFSLSTSDM GVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWDDVKRYNPALK SRLTISKDTSSSQVFLMIASVDTADTATYFCARIE DYGVSYYFDYWGQGTTLVSS

[0440]

도면**도면 1a****A – VK 서열**

77E11 DIVLTQSPASLAVSLGQRATMSCRASENIDNSGISFMNWFQQKPGQPPKLLIY
 PD1-1 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIY
 PD1-2 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIY
 PD1-3 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIY
 PD1-4 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIY
 PD1-5 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIY

A – VK 서열

77E11 VASNQGSGVPARFSGSGSGTDFRLTIHPLEEDDTAMYFCQQSKKEVPWTFGGGTKEIK
 PD1-1 VASNQGSGIPARFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQSKKEVPWTFGGGTKEIK
 PD1-2 VASNQGSGIPARFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQSKKEVPWTFGGGTKEIK
 PD1-3 VASNQGSGIPARFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQSKKEVPWTFGGGTKEIK
 PD1-4 VASNQGSGIPARFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQSKKEVPWTFGGGTKEIK
 PD1-5 VASNQGSGIPARFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQSKKEVPWTFGGGTKEIK

도면 1b**B – VH 서열**

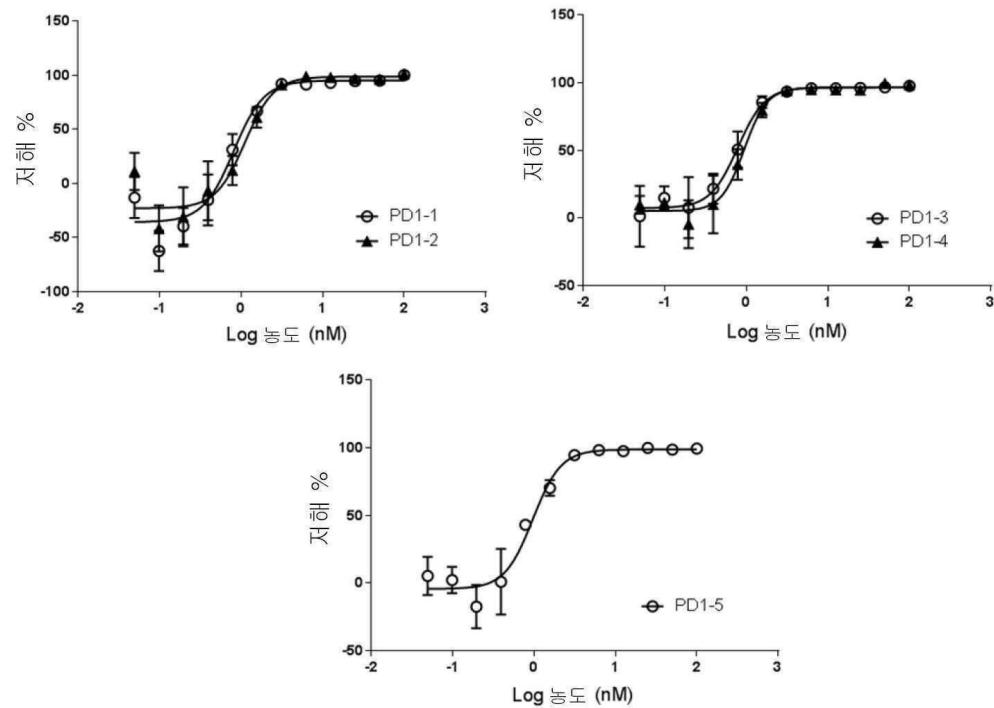
77E11 EVMLVESGGGLVKPGGLSRLSCTASGFTFSNSAMSWSVRQTPERRLEWA
 PD1-1 EVMLVESGGGLVQPGGLSRLSCTASGFTFSASAMSWSVRQAPGKGLEWVA
 PD1-2 EVMLVESGGGLVQPGGLSRLSCTASGFTFSASAMSWSVRQAPGKGLEWVA
 PD1-3 EVMLVESGGGLVQPGGLSRLSCTASGFTFSKSAMSWSVRQAPGKGLEWVA
 PD1-4 EVMLVESGGGLVQPGGLSRLSCTASGFTFSKSAMSWSVRQAPGKGLEWVA
 PD1-5 EVMLVESGGGLVQPGGLSRLSCTASGFTFSKSAMSWSVRQAPGKGLEWVA

B – VH 서열

77E11 YISGGGDTYSSVKGRTISRDNAKDTLYLHMSSLRSEDTALHYCARHSNSNYYAMDYWGQGTSVTVSS
 PD1-1 YISGGGDTYSSVKGRTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNSNYYAMDYWGQGTLTVSS
 PD1-2 YISGGGDTYSSVKGRTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNSNYYAMDYWGQGTLTVSS
 PD1-3 YISGGGDTYSSVKGRTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNSNYYAMDYWGQGTLTVSS
 PD1-4 YISGGGDTYSSVKGRTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNSNYYAMDYWGQGTLTVSS
 PD1-5 YISGGGDTYSSVKGRTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNSNYYAMDYWGQGTLTVSS

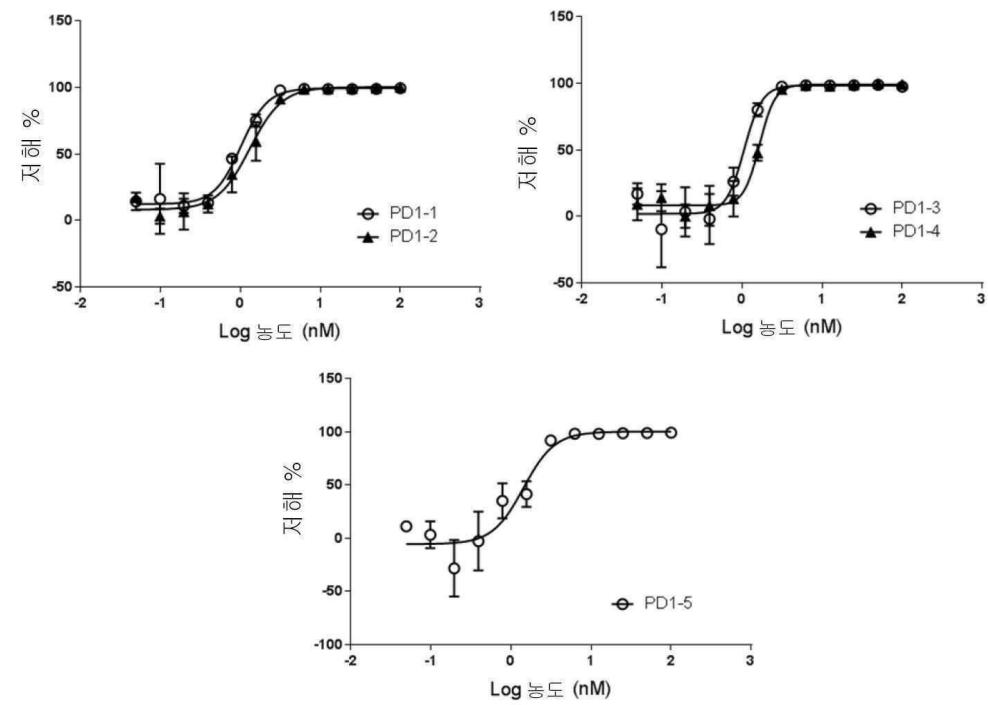
도면2a

A)

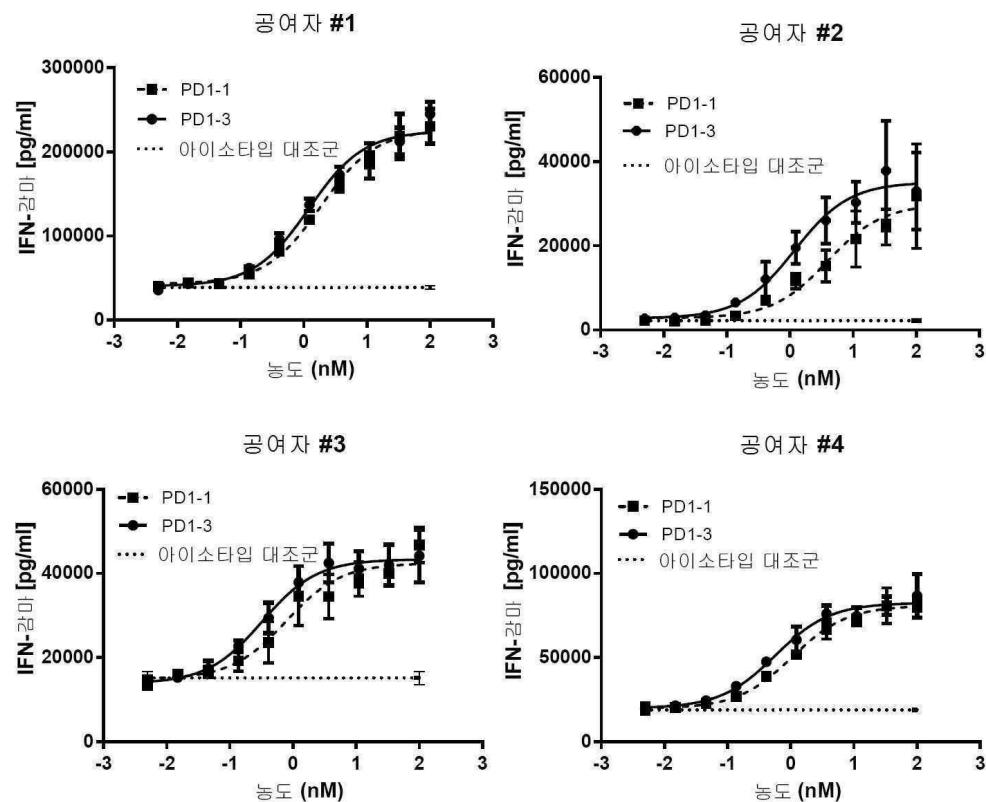


도면2b

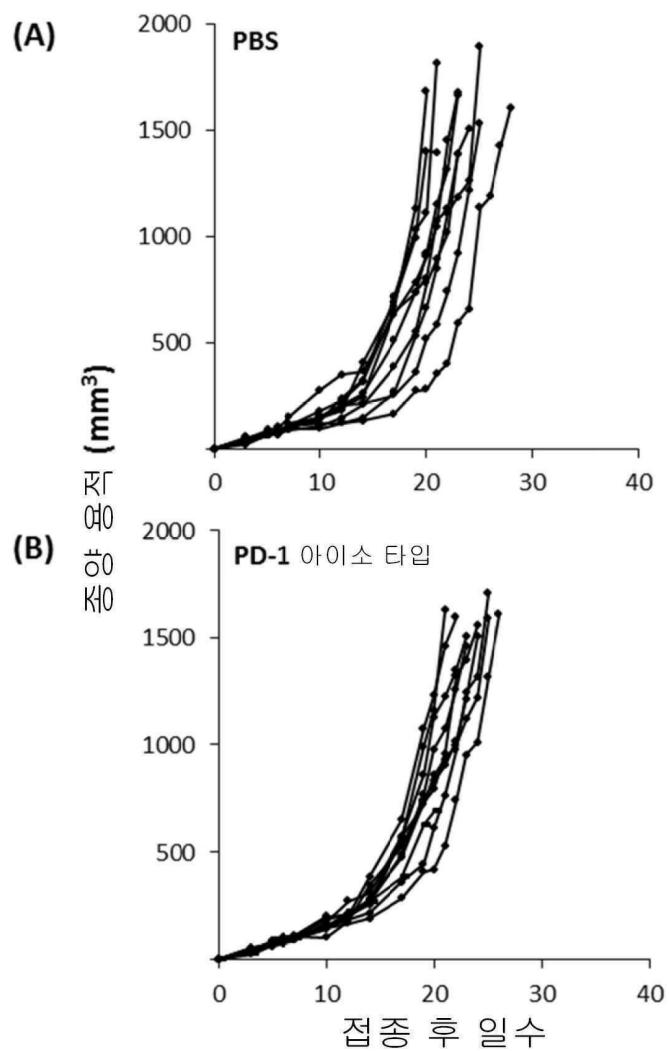
B)



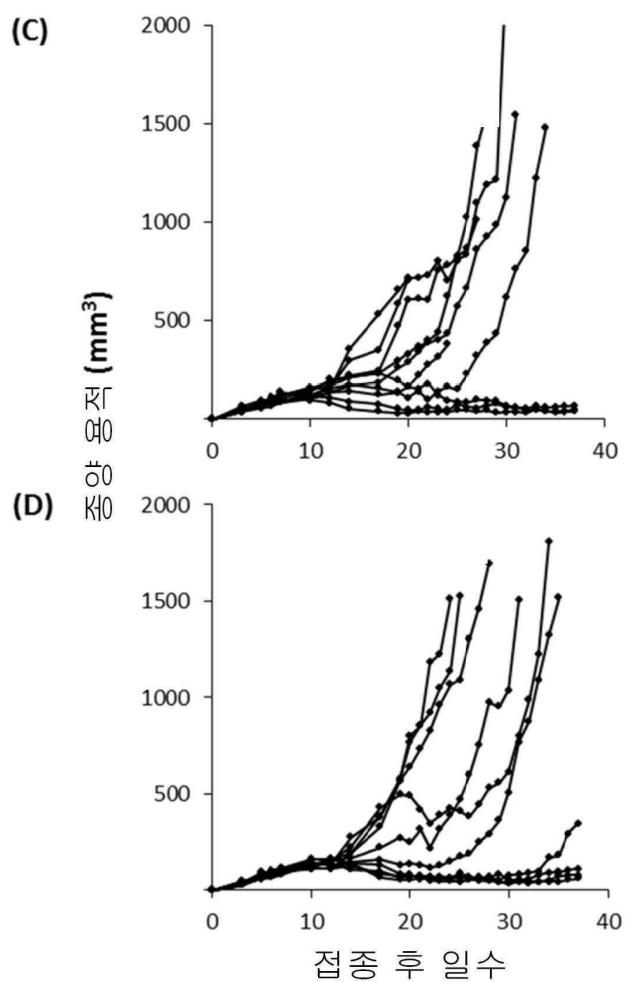
도면3



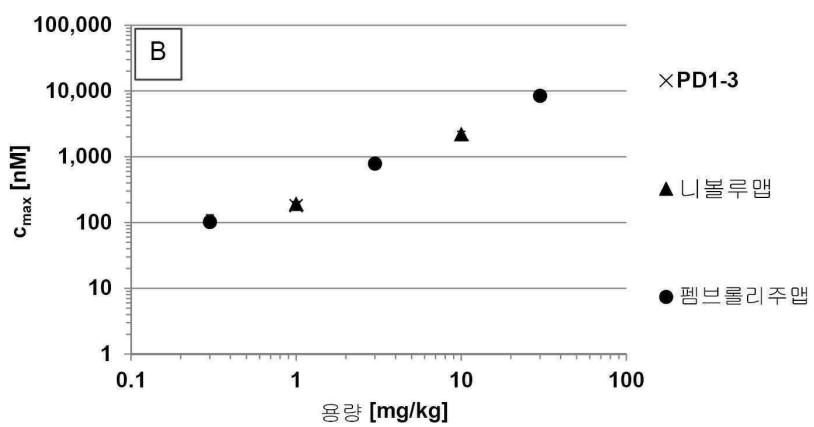
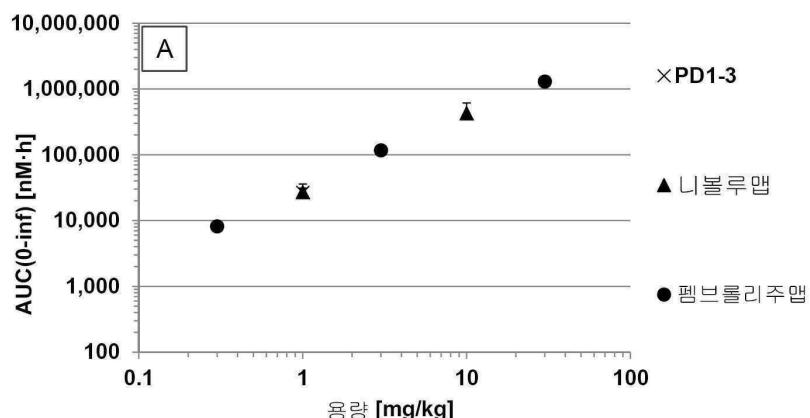
도면4a



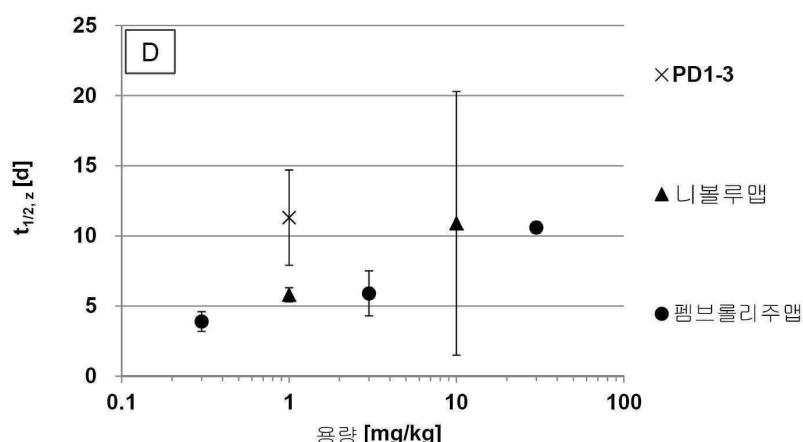
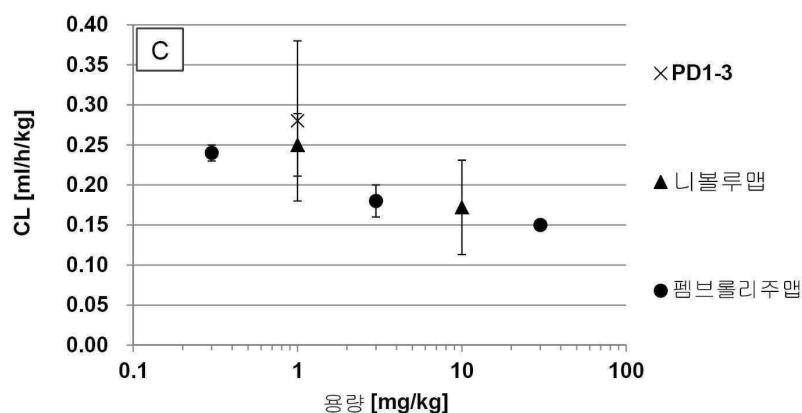
도면4b



도면5a



도면5b



도면6**A – VK 서열**

496G6 DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSFTCKASQDVNTAVAWYQQKPGQSPKLLIY
 LAG3 - 1 DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
 LAG3 - 2 DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFCKASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
 LAG3 - 3 DIQMTQSPSFLSASVGDRVТИTCKASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
 LAG3 - 4 DIVMTQSPSFLSASVGDRVТИTCKASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
 LAG3 - 5 DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY

A – VK 서열

496G6 SASYRYTGVPDRFTGSGSGTDFFTISSLVQAEDLALYYCQQHYSIPLTFGAGTKLEIK
 LAG3 - 1 SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTTKLEIK
 LAG3 - 2 SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTTKLEIK
 LAG3 - 3 SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGAGTKLEIK
 LAG3 - 4 SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTTKLEIK
 LAG3 - 5 SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYSIPLTFGQGTTKLEIK

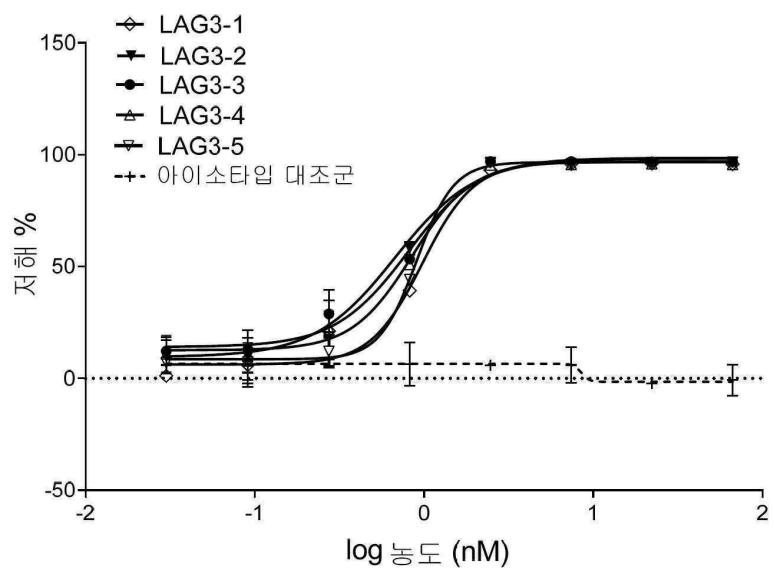
도면6b**B – VH 서열**

496G6 QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCFSFGFSLSTSDMGVGWIRQPSGKGLEWLA
 LAG3 - 1 QVTLVESGGVVQPGRSRLSCAFSGFSLSTSDMGVGWIRQAPGKGLEWVA
 LAG3 - 2 QVTLKESGPTLVKPTQTLTLCFSFGFSLSTSDMGVGWIRQPPGKALEWLA
 LAG3 - 3 QVTLVESGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLSTSDMGVGWVRQPPGKGLEWVA
 LAG3 - 4 QVTLVESGGVVQPGRSRLSCAFSGFSLSTSDMGVGVGWIRQAPGKGLEWVA
 LAG3 - 5 QVTLKESGPTLVKPTQTLTLCFSFGFSLSTSDMGVGWIRQPPGKALEWLA

B – VH 서열

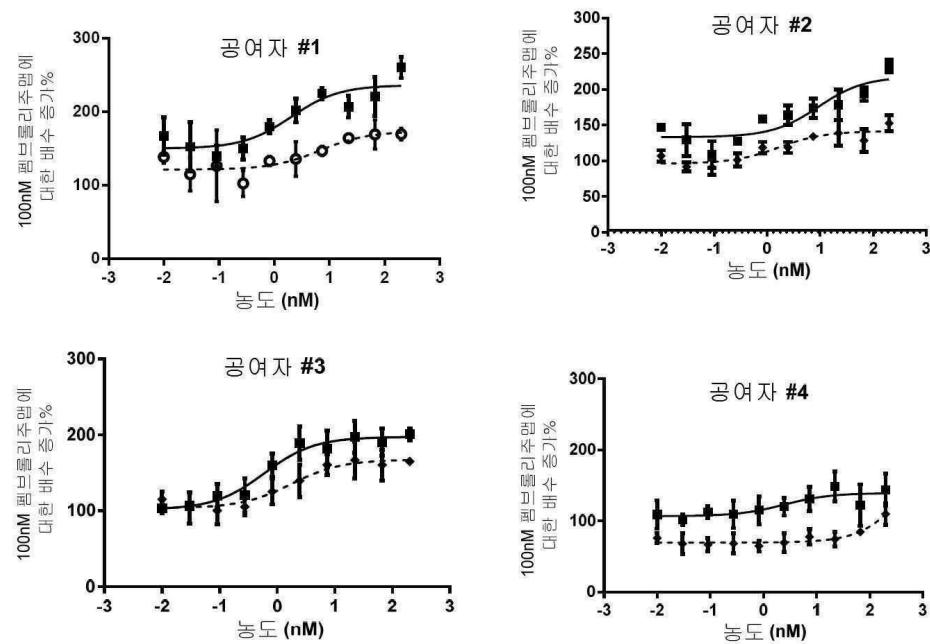
496G6 HIWWDDVKRYNPALKSRLTISKDTSSSQVFLMIASVDTADTATYFCARIIEDYGVSYFFDYWGQGTTTVSS
 LAG3 - 1 HIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARIIEDYGVSYFFDYWGQGTTTVSS
 LAG3 - 2 HIWWDDVKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDATATYFCARIIEDYGVSYFFDYWGQGTTTVSS
 LAG3 - 3 HIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARIIEDYGVSYFFDYWGQGTTTVSS
 LAG3 - 4 HIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARIIEDYGVSYFFDYWGQGTTTVSS
 LAG3 - 5 HIWWDDVKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDATATYFCARIIVEDYGVSYFFDYWGQGTTTVSS

도면7

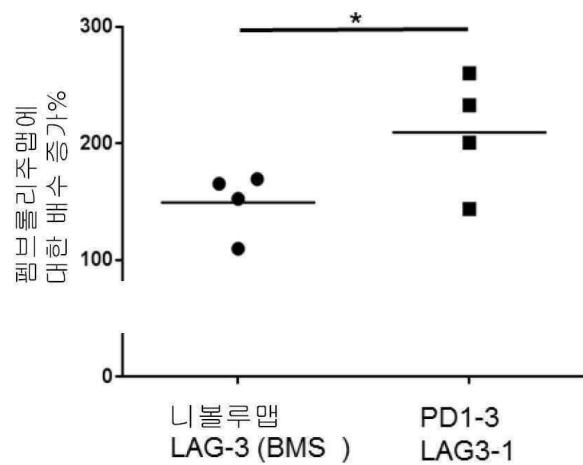


도면8

A)

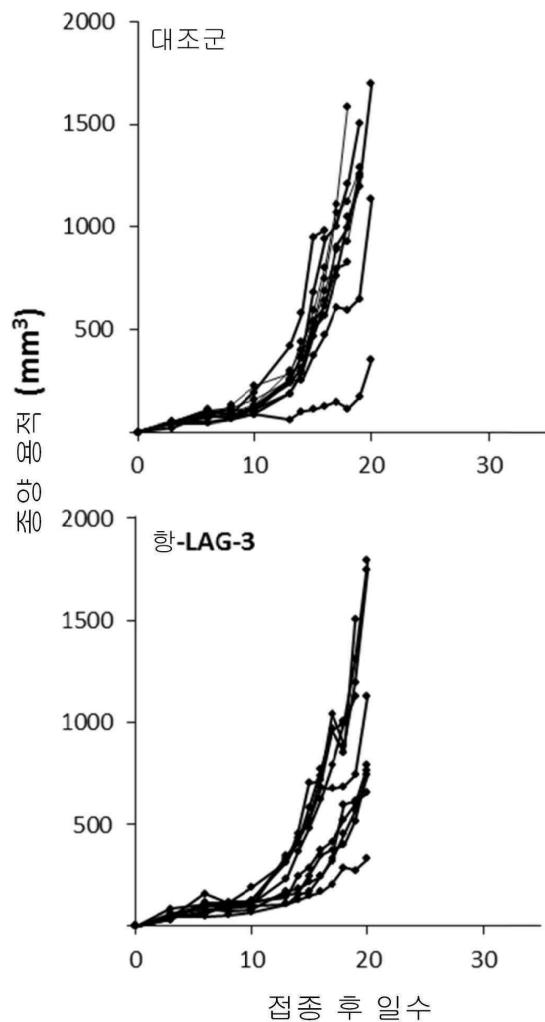


B)

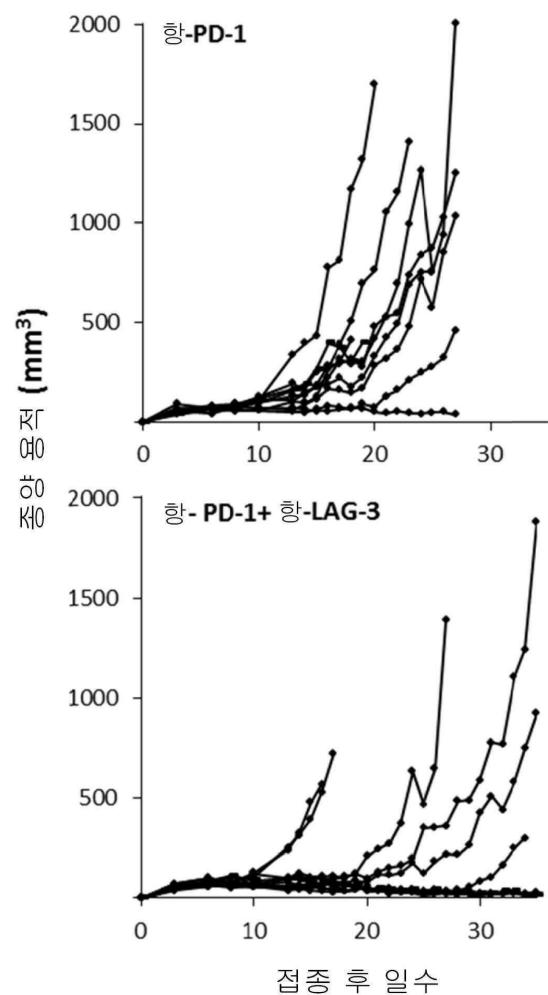


도면 9a

A

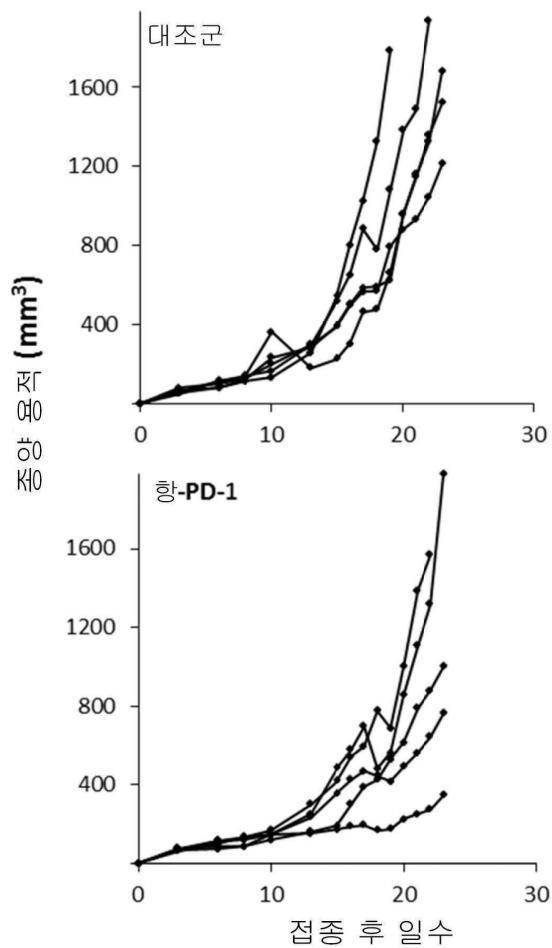


도면9b

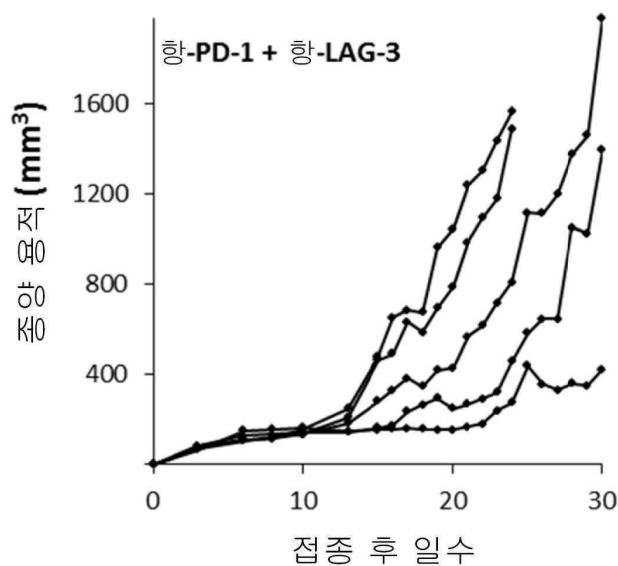


도면9c

B

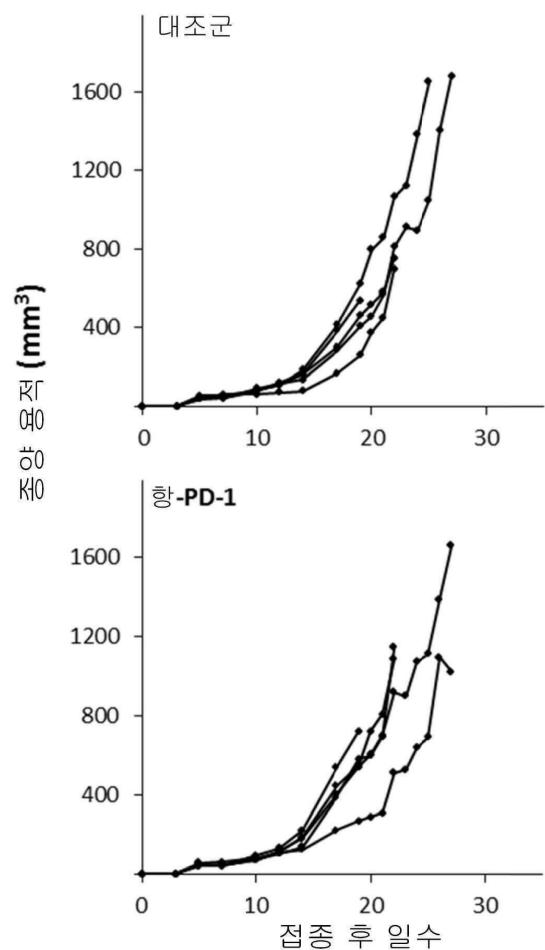


도면9d

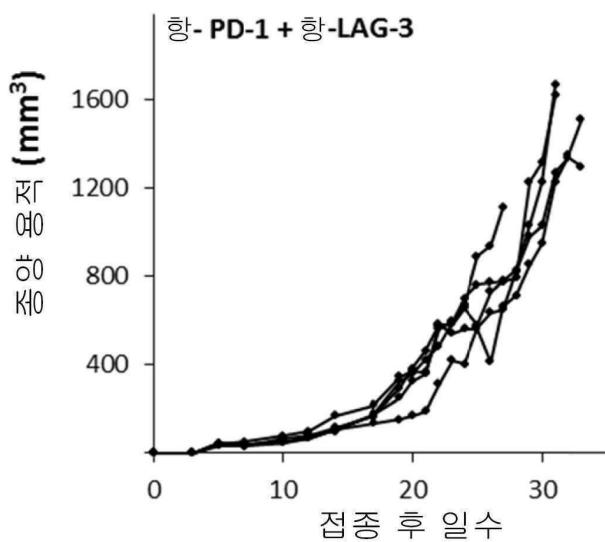


도면9e

c

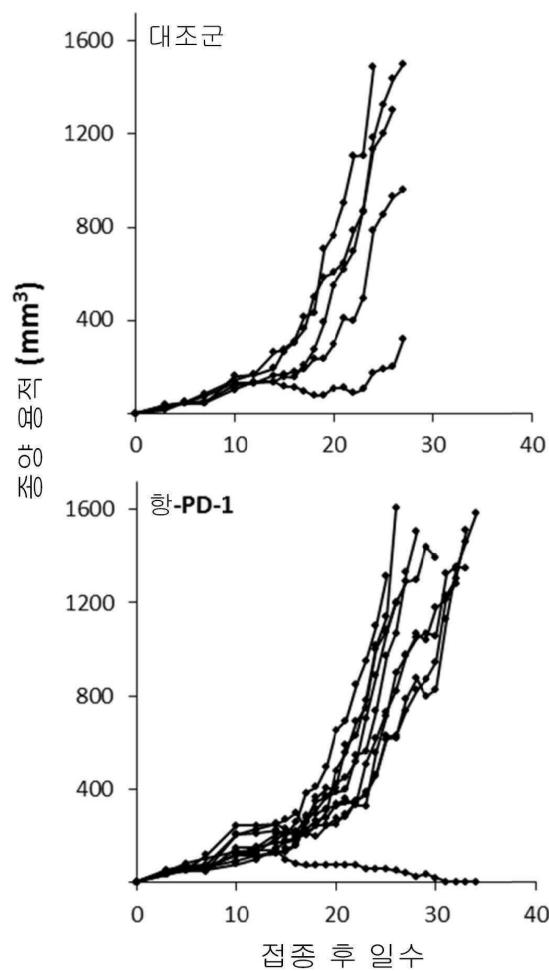


도면9f

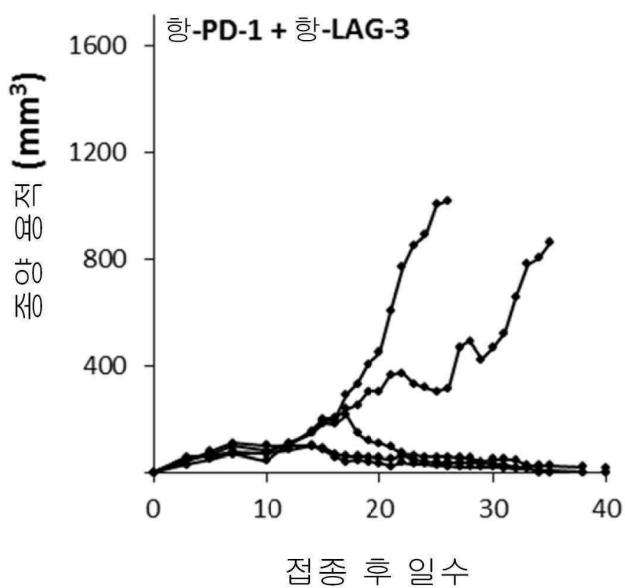


도면 9g

D

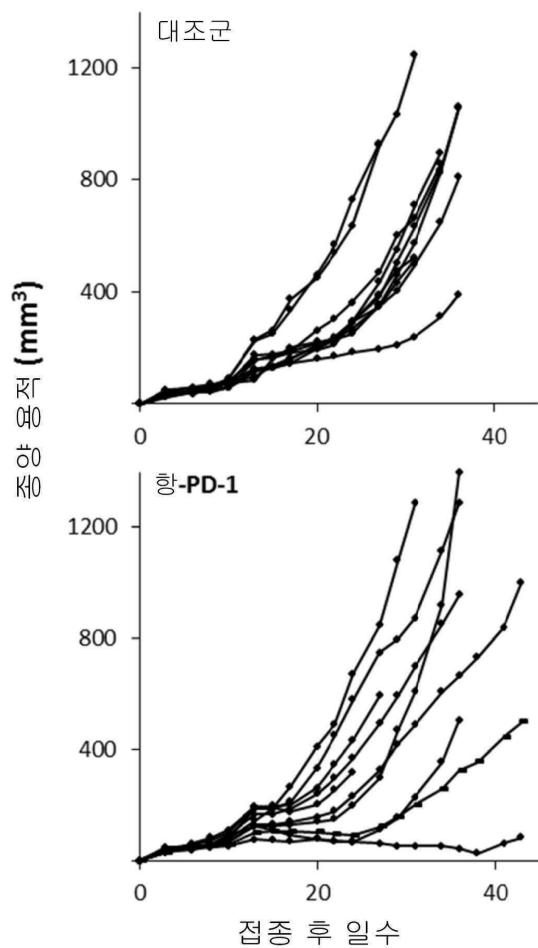


도면 9h

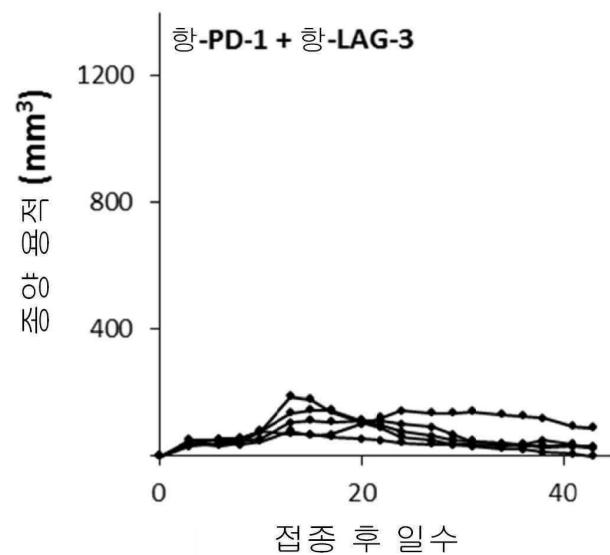


도면9i

E



도면9j



서 열 목 륙

SEQUENCE LISTING

<110> Boehringer Ingelheim International GmbH

<120> Antibodies

<130> P12-0402

<160> 118

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser Ala Met Ser

1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 2

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

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 3

His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser Gly Ile Ser Phe Met Asn

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 5

Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1	5		
---	---	--	--

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 6

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr

1	5		
---	---	--	--

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 7

Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser Ala Met Ser

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

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 8

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

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 9

His Ser Asn Pro Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> CDR sequence

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 11

Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 12

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 13

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser Ala Met Ser

1 5 10

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 14

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

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 15

His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 16

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser Gly Ile Ser Phe Met Asn

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 17

Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1	5
---	---

<210> 18

<

211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 18

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr

1	5
---	---

<210> 19

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 19

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

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

<210> 20

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 20

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

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser

20 25 30
 Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

<210> 21

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Pro Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 22

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95
 Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 23
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 23

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

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

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 24
 <211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 24

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

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

100 105 110

<210> 25

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 26

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 26

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

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 27

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 27

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100	105	110
-----	-----	-----

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 28

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 28

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

85 90 95
 Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 29

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 29

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

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

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

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

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Gly Pro Ser Val
 115 120 125

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

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

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

210	215	220
-----	-----	-----

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225	230	235
-----	-----	-----

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245	250	255
-----	-----	-----

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260	265	270
-----	-----	-----

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

275	280	285
-----	-----	-----

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290	295	300
-----	-----	-----

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305	310	315
-----	-----	-----

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325	330	335
-----	-----	-----

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340	345	350
-----	-----	-----

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355	360	365
-----	-----	-----

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370	375	380
-----	-----	-----

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

385	390	395
-----	-----	-----

400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 30

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 30

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145	150	155	160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
165	170	175	
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
180	185	190	
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
195	200	205	
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		

<210> 31
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 31

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

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

115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala			

130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
340	345	350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
370	375	380

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

435 440 445
 <210> 32
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Antibody chain
 <400> 32
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser
 20 25 30
 Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 33

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 33

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

1 5 10 15

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

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

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

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

65 70 75 80

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

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

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

130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
340	345	350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		

370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
405	410	415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
420	425	430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
435	440	445
<210> 34		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Antibody chain		
<400> 34		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
15		
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser		
20	25	30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
80		
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys		
85	90	95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg		
100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
115	120	125

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

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 35

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 36

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 36

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115

120

125

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

130

135

140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 37

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

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

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340	345	350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
405	410	415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
420	425	430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
435	440	445
<210> 38		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Antibody chain		
<400> 38		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
15		
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser		
20	25	30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
80		
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys		
85	90	95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 39

<211> 12

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 39

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Asp Met Gly Val Gly

1 5 10

<210> 40

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 40

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 41

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400>

41

Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 42

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 43

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 44

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 45

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 45

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Asp Met Gly Val Gly

1 5 10

<210> 46

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 46

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 47

Ile Val Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 48

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 49

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR sequence

<400> 50

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 51

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 53

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 53

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 54

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 55

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 55

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 57

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 57

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

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

85 90 95
 Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 59

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 59

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95
 Cys Ala Arg Ile Val Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Immunoglobulin domain
<400> 60

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

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

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

<210> 61

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
435	440	445
<210> 62		
<211> 214		
<212> PRT		

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 63

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 63

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 64

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 64

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210
<210> 65
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Antibody chain
<400> 65

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

1	5	10	15												
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser
20	25	30													
Asp	Met	Gly	Val	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
35	40	45													
Trp	Val	Ala	His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Val	Lys	Arg	Tyr	Asn	Pro	Ala
50	55	60													
Leu	Lys	Ser	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu
65	70	75	80												
Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
85	90	95													
Cys	Ala	Arg	Ile	Glu	Asp	Tyr	Gly	Val	Ser	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp
100	105	110													
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
115	120	125													
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
130	135	140													
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
145	150	155	160												
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
165	170	175													
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
180	185	190													

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

195 200 205

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

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 66

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 67

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
435	440	445
<210> 68		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Antibody chain		
<400> 68		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala		
20 25 30		
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu		
85 90 95		
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
160		
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		

180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		

<210> 69		
<211> 448		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Antibody chain		
<400> 69		
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln		
1	5	10
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser		
20	25	30
Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu		
35	40	45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala		

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

115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		

165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445
 <210> 70
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Antibody chain
 <400> 70
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 71

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 71

gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcgtag cctgcgcctc agctgcaccc ccagcggctt cacttcagc gctagcgcca tgagctgggt ggcggcaagcc	60 120
---	-----------

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcgccg gcccggcgca cacctactac agctccagcg tgaaggccg ctaccatc agccgcaca acgcaaaaaa cagcctgtac ctgcaaatga acagcctgctcg cgccgaggac accggcggtt actactgcgc ccggcacagc aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccaggca ccctggtgac cgtgagcagc	180 240 300 360
---	--------------------------

<210> 72

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 72

gagatcgtgc tgaccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcgaa ggcggccacc atgagctgcc ggcggcagcgaa acatcgac accagcgca tcagctcat gaactggta	60 120
---	-----------

cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc ggcatcccg cccgcttcag cggcagcgcc agcggcaccg acttcacccct gaccatcagc cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtccccatgg accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag	180 240 300 333
--	--------------------------

<210> 73

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 73

gagggtgtgc tggcgagag cggcggcggt ctctgcagc caggcgtag cctgcgcctc	60
agctgcaccc ccagcggtt cacccatcagc gctagcgcca tgagctgggt ggcggcaagcc	120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcgccg gcccggcgca cacctactac	180
agctccagcg tgaaggcccg cttaccatc agccgcaca acgcggaaaaa cagccgtac	240
ctgcaaata gcaacccctgcg cgccgaggac accggcggtt actactgcgc ccgcacagc	300
aacccaaact actacgccc ggactactgg ggccaggca ccctggtgac cgtgagcagc	360

<210> 74

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 74

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcg ggcgcgccacc	60
atgagctgcc gcgcaggcgaa acacatcgac accagcgca tcagcttcat gaactggta	120

cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc	180
ggcatcccg cccgttcag cggcagcgcc agcggcaccc acttcacctt gaccatcagc	240
ccctggagc cagaggactt cggcggtac tactgcgcagc agagcaagga agtccatgg	300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag	333

<210> 75

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 75

gagggtgtgc tggcgagag cggcggcggt ctctgcagc caggcgtag cctgcgcctc	60
agctgcaccc ccagcggtt cacccatcagc aagacgcggca tgagctgggt ggcggcaagcc	120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcgccg gcccggcgca cacctactac	180
---	-----

agctccagcg tgaaggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac	240
ctgcaaata gcaacgcctgctg cggccgaggac accggcggtt actactgcgc ccggccacagc	300
aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccaggca ccctggtgac cgtgagcagc	360
<210> 76	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Immunoglobulin domain	
<400> 76	
gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctaaggctga gcccaggcga gcgccacc	60
atgagctgcc gcgcgcgca gaacatcgac cacagcggca tcagctcat gaactggtag	120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc	180
ggcatcccg cccgcattcg cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc	240
cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtccatgg	300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag	333
<210> 77	
<211> 360	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Immunoglobulin domain	
<400> 77	
gaggtgatgc tggtcgagag cggccgggt ctcgtgcage caggcggtag cctgcgcctc	60
agctgcaccc ccagcggctt caccttcagc aagagcggca tgagctgggt ggcggcaagcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcccggcgca caccctactac	180
agctccagcg tgaaggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac	240
ctgcaaata gcaacgcctgctg cggccgaggac accggcggtt actactgcgc ccggccacagc	300
aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccaggca ccctggtgac cgtgagcagc	360
<210> 78	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Immunoglobulin domain	
<400> 78	

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctaaggctga gcccaggcga gcgccacc
atgagctgcc gcgcagcga gaacatcgac cacagggca ttagcttcat gaactggta 60
120

cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc
ggcatccag cccgcttcag cgccagcggc agcggcaccg acttcacctt gaccatcagc
cgccctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg
accttcggcc aaggtactaa gctggagata aag 180
240
300
333

<210> 79

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 79

gagggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctctgtgcagc caggcgtag cctgcgcctc
agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc aagagcggca tgagctgggt ggcggcaagcc 60
120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggctac atcagcggcg gcccggcgca cacctactac
agctccagcg tgaaggcccg cttcaccatc agccgagaca acgccaagaa cagcctgtac
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accggcggtt actactgcgc ccggccacagc
aacgtcaact actacgcccatt ggactactgg ggccaggcga ccctgggtgac cgtgagcagc 180
240
300
360

<210> 80

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 80

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagctga gcccaggcga gcgccacc
atgagctgcc gcgcagcga gaacatcgac gtaaggcga ttagcttcat gaactggta 60
120

cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc
ggcatccag cccgcttcag cgccagcggc agcggcaccg acttcacctt gaccatcagc
cgccctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg
accttcggcc aaggtactaa gctggaaatc aag 180
240
300
333

<210> 81

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 81

gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctgcgtcagc caggcgtag cctgcgcctc 60

agctgcaccc ccagcggctt cacttcagc gctagcgcca tgagctgggt ggcacaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gggcgccga cacctactac 180

agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaaaaa cagcctgtac 240

ctgcaaataa acagcctgctg cggcggaggacc accgcgtgt actactgcgc cggccacagc 300

aacgtcaact actacgcccatt ggactactgg ggccaggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggccctt getccggtc cacctcgag 420

tctaccgccc ctctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcccctgac ctccggcgtg cacaccccttcc ctgtgtgct gcagtcc 540

ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgcctcct ctagcctggg caccaagacc 600

tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660

aagtacggcc ctcctgccc cccctgcct gcccctgaat ttctggcgg accctccgt 720

ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaggatcc agttaattt gtacgtggac 840

ggcgttgaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccaccc 900

cgggttgttcc cctgtgtgac cgtgtgtcc caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960

tgcaagggtt ccaacaaggg cctgcctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaaag 1020

ggccagcccc gcgagccccca ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080

aaccagggtt ccctgaccc tctggtaag ggcttctacc cctccgatat cggcggtt 1140

tggaggttcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccgtt gctggactcc 1200

gacggcttcc tttccctgta ctctggctg accgtggaca agtccgggtt gcaggaaggc 1260

aacgttttcc cctgtccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320

ctgtccctga gcctgggc 1338

<210> 82

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 82

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagctga gcccaggcga gcgcgccacc	60
atgagctgcc gcgcaggcga gaacatcgac accagggca tcagctcat gaactggtag	120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc	180
ggcatcccag cccgcattcag cggcagcggc agcggcacgg acttcacctt gaccatcagc	240
cgcctggagc cagaggactt cggcgtgtac tactgccagc agagcaagga agtccatgg	300
accttcggcc aaggtaactaa gctggagatc aagctactg tggctgcacc atctgtttc	360

atctccgc caictgatga gcaattgaaa tctggactg cctctgttgt gtgcctgttg	420
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggagg tggataacgc cctccaatcg	480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	540
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc	600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagttca acaggggaga gtgt	654

<210> 83

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 83

gaggtgatgc tggcgagag cggcggcggt ctgcgcagc caggcgtag cctgcgcctc	60
--	----

agctgcaccc ccagcggtt cacattcagc gctagcgcca tgagctgggt ggcggccaa	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gccggccgaa cacctactac	180
agctccagcg tgaaggcccg cttcaccatc agccgcgaca acgcggaaaa cagcctgtac	240
ctgcaaataa acagcctgcg cggcggaggac accggcggtg actactgcgc cggccacagc	300
aacccaaact actacgcatt ggactactgg ggccaggca ccctggtgac cgtgagcagc	360
gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggccctt gctccggc caccccgag	420
tctaccgcgg ctctggctg cctggtaag gactactcc cggagccgt gaccgtgtcc	480

tggaaactcg gcgcctgac ctccggcggt cacaccccttcc ctgcgtgtct gcagtcctcc	540
ggccctgtact cccgtcctc cgtcgatcc gtgcctccct ctgcgtggg caccaagacc	600
tacacccgtta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggatct	660
aagtacggcc ctccctgccc cccctgcctt gcccctgaat ttctggcgacc accctccgtg	720
ttccctgttcc cccaaagcc caaggacacc ctgatgtatc cccggacccc cgaagtgacc	780

tgcggtgg tgacgtgtc ccaggaagat cccgaggccc agtttaattt gtacgtggac	840
ggcgtgaaag tcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagtcaa ctccacctac	900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag	960
tgcaagggtgt ccaacaaggg cctgccctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaag	1020
ggccagcccc gcgagcccc ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag	1080
aaccagggtgt ccctgacccgt tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa	1140
tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tttcctgtta ctctggctg accgtggaca agtcccggt gcaggaaggc	1260
aacgtttct ccigctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc	1320
ctgtccctga gcctggc	1338
<210> 84	
<211> 654	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Antibody chain	
<400> 84	
gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcga ggcgcacc	60
atgagctgcc ggcgcaggcga gaacatcgac accagcggca tcagctcat gaactggtag	120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc	180
ggcatcccgcc cccgcgttcg cggcggcggc agcggcacccg acttcacccct gaccatcagc	240
cgccctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactggcagc agagcaagga agtcccatgg	300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtttc	360
atcttccgc catctgatga gcaattgaaa tctggaaactg cctctgttgt gtgcctgt	420
aataacttct atcccgaga gccaaagta cagtgaaagg tggataacgc cctccaaatcg	480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gagaccaagg acagcaccta cagcctcagc	540
agcacccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc	600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt	654
<210> 85	
<211> 1338	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Antibody chain

<400> 85

gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctgcgtgcgc caggcgtag cctgcgcctc	60
agctgcaccc ccagcgccctt cacccitcagc aagagcgcca tggactgggt ggcgcacacc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcgccg gcccggcgac cacctactac	180
agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac	240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgcgtgt actactgcgc cgcacacgc	300
aacgtcaact actacgcatt ggactactgg ggccaggca ccctggtgac cgtgagcagc	360
gcctccacaa agggcccttc cgtttcccc ctggccctt gctccggtc cacctccgag	420

tctaccgcgc ctctggctg cctggtaag gactacttc ccgagccgt gaccgtgtcc	480
tggaactctg gcgcctgac ctccggctg cacaccccttcc ctgctgtgt gcagtctcc	540
ggcctgtact ccctgtctc cgtgtgacc gtgcctctt ctagcctgg caccaagacc	600
tacacctgtt acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtgaaatct	660
aagtacggcc ctccctgccc cccctgcctt gcccctgaat ttctggcg accctccgt	720
ttccctgttcc ccccaagcc caaggacacc ctgtatgtt cccggacccc cgaagtgtacc	780
tgcgtggtgg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaggatcc agttaattt gtacgtggac	840

ggcgtggaag tgacacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacccat	900
cgggtggtgt ccgtgtgac cgtgtgcac caggactggc tggacggcaa agagtacaag	960
tgcaagggtt ccaacaaggg cctgcctcc agcatgaaa agaccatctc caaggccaa	1020
ggccagccccc gcgagccccc ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag	1080
aaccagggtt ccctgacccgt tctggtaag ggcttctacc cctccgatata cgccgtggaa	1140
tggaggtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccgtt gctggactcc	1200
gacggcttcc tttccctgtt ctctggctg accgtggaca agtccgggtt gcaggaaggc	1260

aacgtttctt cctgtccgtt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc	1320
ctgtccctgat gcctgggc	1338

<210> 86

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 86

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcgac ggcgcacc	60
--	----

atgagctgcc	gcgccagcga	gaacatcgac	gtaagcggca	ttagcttcat	gaactggtag	120
cagcagaagc	caggccaggc	cccaaagctg	ctgatctacg	tggccagcaa	ccagggcagc	180
ggcatcccag	cccgcttcag	cggcagcggc	agcggcacccg	acttcaccct	gaccatcagc	240

cgccctggagc	cagaggactt	cggcgtgtac	tactgccagc	agagcaagga	agtcccatgg	300
accttcggcc	aaggtaactaa	gctggaaatc	aagcgtactg	tggctgcacc	atctgtttc	360
atcttccgc	catctgatga	gcaattgaaa	tctggaactg	cctctgttgt	gtgcctgctg	420
aataacttct	atcccagaga	ggccaaagta	cagtggagg	tggataacgc	cctccaatcg	480
ggtaactccc	aggagagtgt	cacagagcag	gacagcaagg	acagcaccta	cagcctcagc	540
agcacccctga	cgtcgagcaa	agcagactac	gagaacaca	aagtctacgc	ctgcgaagtc	600
acccatcagg	gcctgagctc	gcccgtcaca	aagagttca	acaggggaga	gtgt	654

<210> 87

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 87

gaggtgtatgc	tggtcgagag	cggcggcggt	ctcggtcagc	caggcggtag	cctgcgcctc	60
agctgcaccc	ccagcggtt	cacccatcagc	cgcagcgcca	tgagctgggt	gcccggcc	120
ccaggcaagg	gccctggagt	ggtggctac	atcagcgccg	gccccggcga	cacctactac	180
agcgtcagcg	tgaaggcccg	cttaccatc	agcccgacaca	acgccaagaa	cagcctgtac	240
ctgcaaatga	acagcctgcg	cggcgaggac	accggcggt	actactgcgc	ccgcccacagc	300
aactacaact	actacgccc	ggactactgg	ggccaggcga	ccctggtgac	cgtgagcagc	360

gcctccacca	agggccatc	ggtcttcccg	ctagcaccc	cctccaagag	cacccctggg	420
ggcacagcgg	ccttggctc	cctggtaag	gactacttcc	ccgaaccgg	gacgggtgtcg	480
tggactctag	gcccctgac	cagcggcggt	cacaccc	cggtgtcct	acagtctca	540
ggactctact	ccctcagcag	cgtggtgacc	gtgcctcca	gcagcttggg	cacccagacc	600
tacatctgca	acgtaatca	caagccc	aacaccaagg	tggacaagcg	cgttggccc	660
aaatcttgt	acaaaactca	cacatgccc	ccgtgccc	cacctgaagc	cgctggggga	720
ccgtcagtct	tcctttccc	cccaaaaccc	aaggacaccc	tcatgatctc	ccggaccct	780

gaggtcacat	gcgtgggt	ggacgtgagc	cacgaagacc	ctgaggtcaa	gttcaactgg	840
tacgtggacg	gcgtggaggt	gcataatgcc	aagacaaagc	cgcgggagga	gcagtacaac	900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	960
gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc ctcccgcccc ccatcgagaa aaccatctcc	1020
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgcgaggag	1080
atgaccaaga accaggttaag tttgacctgc ctggtaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140
gccgtggagt gggagagcaa tggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccgtg	1200
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtgg	1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggt	1347
<210> 88	
<211> 654	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Antibody chain	
<400> 88	
gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctaagcctga gcccaggcga ggcgcgccacc	60
atgagctgcc gcgcagcga gaacatcgac cacagcggca tcagcttcat gaactggtag	120
cagcagaagc cagggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc	180
ggcatcccag cccgcittcag cggcagcggc agcggcacccg acttcacccct gaccatcagc	240
cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg	300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aagegtactg tggctgcacc atctgtttc	360
atcttccgc catctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg	420
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtgaaagg tggataacgc cctccaatcg	480
ggttaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	540
agcacccctga cgctgagcaa agcagactac gagaacacaa aagtctacgc ctgcgaagtc	600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagttca acaggggaga gtgt	654
<210> 89	
<211> 1338	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Antibody chain	
<400> 89	
gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc	60

agctgcacccg ccagcggctt caccttcagc cgccagcgcca tgagctgggt ggcggccaa	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gccggccgaa cacctactac	180
agcgtcagcg tgaaggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac	240
ctgcaaatacg acagcctgctg cggccgaggac accgcgtgt actactgcgc ccgcacagc	300
aactacaact actacgccat ggactactgg ggccaggcga ccctggtgac cgtgagcagc	360
gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggccctt gctcccggtc cacctccgag	420
tctaccgcgg ccttggctg cctggtaag gactacttc ccgagcccgt gaccgtgtcc	480
tggaactctg gcgcctgac ctccggcgtg cacacccctt ctgctgtgct gcagtcctcc	540
ggccgtact ccctgttctc cgtcgtgacc gtgcctctt ctagcctggg caccaggacc	600
tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtgaatct	660
aagtacggcc ctccctgccc cccctgcctt gcccctgaat ttctggcgg accctccgt	720
ttccgttcc cccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc	780
tgcgtgggg tggacgtgtc ccaggaagat cccgagggtcc agttaattt gtacgtggac	840
ggcgttggaa tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacccat	900
cgggtgggtt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag	960
tgcaagggtt ccaacaaggc cctggccctt agcatcgaaa agaccatctc caaggccaa	1020
ggccagcccc gcgagccccca ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaaga gatgaccaag	1080
aaccagggtt ccctgacccgt tctggtaag ggcttctacc cctccgatat cggcgtggaa	1140
tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttcgtta ctctggctg accgtggaca agtccgggt gcaaggaaaggc	1260
aacgttttctt cctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc	1320
ctgtccctga gcctggcc	1338
<210> 90	
<211> 654	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Antibody chain	
<400> 90	
gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctaagctga gcccaggcga ggcggccacc	60
atgagctgcc ggcgcagcga gaacatcgac cacagcggca tcagcttcat gaactggcac	120
cagcagaagc caggccaggg cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc	180

ggcatcccag cccgttcag cggcagcggc agcggcacgg acttcacctt gaccatcagc	240
cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg	300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aagcgtaactg tggctgcacc atctgtttc	360
atcttccgc caictgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgccttgt	420
aataacttct atccagaga ggccaaagta cagtggagg tggataacgc cctccaatcg	480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	540

agcacccctga cgctgagcaa agcagactac gagaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc	600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt	654

<210> 91

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 91

caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtaagc caacccagac cctgaccctg	60
acctgcagct tcagcggctt ctccctgagc accagcgaca tggcgtgg ctggattcgc	120
caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gcccacatct ggtggacgca cgtaaagcgc	180
tacaacccag ccctgaagag ccgcctgacc atccaagg acaccagcaa gaaccagg	240

gtgctgacca tgacc	255
------------------	-----

<210> 92

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 92

gacatccaga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcgccga ccgcgtgacc	60
ttcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgcgtcg cctggatca gcagaagcct	120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac	180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttccacccctga ccatcagcag cctgcaacca	240
gaggacttcg ccacc	255

<210> 93

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 93

caggtgaccc tggtgagag cggcgccgc gtcgtcagc caggccgcag cctgagcctg	60
agctgcgtt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tggcggtgg ctgggtccgc	120
caaccaccag gcaaggccct ggagtgggtg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc	180
tacaacccag ccctgaagag ccgtttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg	240
tacctgcaaa tgaac	255

<210> 94

<

211> 254

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 94

acatccagat gacccagagc cctagcttcc tgagcgccag cgtcggcgac cgcggtgacga	60
tcacctgcaa gcccagccag gacgtgagca cgcgcgtcgc ctggtatcag cagaagcctg	120
gcaaggcccc aaagctgctg atctacagcg ccagctaccg ctacaccggc gtgccagacc	180
gtttcagcgg cagcggcagc ggcaccgact tcaccctgac catcagcgc ctgcaaccag	240
aggacttcgc cacc	254

<210> 95

<211> 255

<

212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 95

caggtgaccc tggtgagag cggcgccgc gtcgtcagc caggccgcag cctgagcctg	60
agctgcgtt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tggcggtgg ctggatccgc	120
caagccccag gcaaggccct ggagtgggtg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc	180
tacaacccag ccctgaagag ccgtttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg	240
tacctgcaaa tgaac	255

<210> 96

<211> 255

<212> DNA

<

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 96

gacatcgtga tgacctagag ccctagttc ctgagcgcca gcgtcgccga ccgcgtgacc	60
atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accggcgctg cctggtatca gcagaaggct	120
ggcaaggccc caaaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac	180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca	240
gaggacttcg ccacc	255

<210> 97

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 97

caggtgaccc tggtgagag cggcgccggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgcgcctg	60
agctgcgcct tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tggcggtgg ctggatccgc	120
caagccccag gcaaggccct ggagtgggtg gcccacatct ggtggacga cgtgaagcgc	180
tacaacccag ccctgaagag ccgtttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg	240
tacctgcaaa tgaac	255

<210> 98

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 98

gacatccaga tgacctagag ccctagttc ctgagcgcca gcgtcgccga ccgcgtgagc	60
atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accggcgctg cctggtatca gcagaaggct	120
ggcaaggccc caaaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac	180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca	240
gaggacttcg ccacc	255

<210> 99

<211> 255
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Immunoglobulin domain
<400> 99

caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtaagc caaccagac cctgaccctg	60
acctgcagct tcagcggtt ctccctgagc accagcgaca tggcggtgg ctggattcgc	120
caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gcccacatct ggtggacga cgtgaagcgc	180
tacaacccag ccctgaagag ccgcctgacc atcacaagg acaccagcaa gaaccaggtg	240
gtgctgacca tgacc	255
<210> 100 <211> 255 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220><223> Immunoglobulin domain <400> 100	
gacatccaga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcgccga ccgcgtgagc	60
atcacctgca aggcagcca ggacgtgagc accgcccgtcg cctggtatca gcagaagcct	120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gtacaccgg cgtgccagac	180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcacccgac ttccacctga ccatcagcag cctgcaacca	240
gaggacttcg ccgtg	255
<210> 101 <211> 1344 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220><223> Antibody chain <400> 101	
caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtaagc caaccagac cctgaccctg	60
acctgcagct tcagcggtt ctccctgagc accagcgaca tggcggtgg ctggattcgc	120
caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gcccacatct ggtggacga cgtgaagcgc	180
tacaacccag ccctgaagag ccgcctgacc atcacaagg acaccagcaa gaaccaggtg	240
gtgctgacca tgaccaacat ggacccagtg gacaccgcca cctacttctg cgccgcac	300

gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg	360
agcagcgcct ccacaaaggg cccttccgtg ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc	420
tccgagtcata ccggccgtct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtagcc	480
gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggctgcaca cttccctgc tgtgctgcag	540
tcctccggcc tgtactccct gtccctccgtc gtgaccgtgc cctcccttag cctggggacc	600

aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag cccccaaca ccaagggtgga caagcgggtg	660
gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgccc ctgaatttct gggcgaccc	720
tccgttcc tttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgcctcccg gaccccgaa	780
gtgacactcg tgggtggtaa cgtgtcccg gaagatcccg aggtccagtt taattggtaa	840
gtggacggcg tggaaagtgc caacgccaag accaagccca gagagggaaa gttcaactcc	900
acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cgccaaagag	960
tacaagtgc aggtgtccaa caaggccctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaa	1020

gccaaggggcc agccccgcga gccccaggtg tacaccctgc ctccaagcca ggaagagatg	1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggtct tctacccttc cgatatcgcc	1140
gtggaatggg agtccaaacgg ccagccccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg	1200
gactccgacg gtccttctt cctgtactct cggtgtacccg tggacaagtcc cggtggcag	1260
gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag	1320
aagtccctgt ccctgagccg gggc	1344

<210> 102

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 102

gacatccaga tgacctcagag ccctagttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc	60
ttcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgcccgtcg cctggtatca gcagaaggct	120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac	180
cgcgtttagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca	240
gaggacttcg ccacctaacta ctgccagcag cactacagca tcccaactgac ctttgccag	300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat ctcccccca	360
tctgtatgaaatc tggaactgccc tctgttgtgt gcctgtgaa taacttctat	420

ccccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccccc tccaaatcggg taactcccaag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcaggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagttcaac aggggagagt gt 642
<210> 103
<211> 1344
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Antibody chain
<400> 103
caggtgaccc tggtgagag cggccggcgc gtctgcgc caggccgcag cctgagccgt 600
agctgcgcct tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tggcgtgg ctgggtccgc 120

caaccaccag gcaagggcct ggagtgggtg gcccacatct ggtggacga cgtgaagcgc 180
tacaacccag ccctgaagag ccgtttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240
tacctgcaaa tgaacagcct gcgcgcgcg gacaccgcac cctactactg cgccgcac 300
gaggactaagc gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
agcagcgcct ccacaaaggg ccctccgtt ttcccccgtt ccccttgcgc ccggccacc 420
tccgagtcata ccgcgcctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgacc 480
gtgtccctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtgcaca cttccctgc tgtgctgcag 540

tcctccggcc tgtactccct gtcctccgtc gtgaccgtgc ctcctctag cctgggcacc 600
aagacctaca cctgttaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaagggtgaa caagcgggtg 660
gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgccc ctgaatttct gggcggaccc 720
tccgtgttcc tttcccccc aaagcccaag gacaccctga tggatctcccg gaccccccga 780
gtgacctgcg tgggtgttggaa cgtgtcccgaa gaagatcccg aggtccagtt taattggtag 840
gtggacggcg tggaaagtgcac caacgcacca accaagccca gagagggaca gttcaactcc 900
acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaaagag 960

tacaagtgcac aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020
gccaaggccc agccccgcga gccccaggtg tacaccctgc ctccaaagccca ggaagagatg 1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggtt tctaccctc cgatatcgcc 1140
gtggaatggg agtccaaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgtcgt 1200
gactccgacg gtccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc cgggtggcag 1260
gaaggcaacg tcttctctg ctccgtatgc cacgaggccc tgcacaacca ctacaccac 1320

aagtccctgt ccctgagcct gggc 1344

<210> 104

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 104

gacatccaga tgaccaggag ccctagttc ctgagcgcca gcgtcgccga ccgcgtgacg	60
atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgcgtcg cctggatca gcagaaggct	120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac	180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccggc ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag cactacagca tcccactgac ctttggcgc	300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca	360

tctgatgagc aattgaaatc tggaaactgcc tctgttgtt gtctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaagggtg gataacgccc tccaaatcggg taactccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcaggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 105

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 105

caggtgaccc tggtgagag cggcggcggc gtctgcagc caggccgcag cctgcgcctg	60
---	----

agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tggcggtgg ctggatccgc	120
caagccccag gcaaggccct ggagtgggtg gcccacatct ggtggacga cgtgaagcgc	180
tacaacccag ccctgaagag ccgtttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg	240
tacctgcaaa tgaacagcct gcgcgcgcg gacacccca cctacttctg cgccgcac	300
gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactgggcc agggcaccac cgtgaccgtg	360
agcagcgcct ccacaaaggg ccctccgtg ttccccctgg ccccttgctc cgggtccacc	420

tccgagtcta ccggcgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgacc	480
gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtgcaca cttccctgc tgtgctgcag	540
tcctccggcc ttagtccct gtcctccgtc gtgaccgtgc ctcctctag cctggcacc	600
aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg	660
aatctaaatg acggccctcc ctgccccccc tgccctgccc ctgaatttct gggcggaccc	720
tccgtgttcc tttcccccc aaagcccaag gacaccctga ttagtccctg gaccccccga	780
tgacactgctg tgggtgtgga cgtgtcccg gaagatcccg aggtccagtt taattggta	840
gtggacggcg tggaaagtgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc	900
acctaccggg tgggtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag	960
tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag	1020
gccaaaggcc agcccccgcga gccccaggtg tacaccctgc ctccaagccca ggaagagatg	1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaaggct tctaccctc cgatatcgcc	1140
gtgaaatggg agtccaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc ccgggtggcag	1260
gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag	1320
aagtccctgt ccctgagcct gggc	1344
<210> 106	
<211> 642	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Antibody chain	
<400> 106	
gacatcgta tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gctgcggcga ccgcgtgacc	60
atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgcgtcg cctggatca gcagaaggct	120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac	180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttccctgatccatcagcag cctgcaacca	240
gaggacttcg ccacctacta ctgcccagcag cactacagca tcccaactgac ctggccag	300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgttgcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaagggtg gataacgccc tccaaatcggtt taactccag	480
gagagtgta cagagcagga cagcaaggac agcaccctaca gcctcagcag caccctgacg	540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtac ccacaggc 600
 ctgagctcgcc cggtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
 <210> 107
 <211> 1344
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 107
 cagggtgaccc tggtgagag cggcgccgc gtcgtgcagc caggccgcag cctgcgcctg 60
 agctgcgttt tcagcggtt cagcctcagc accagcgaca tggcggtgg ctggatccgc 120
 caagccccag gcaaggccct ggagtgggtg gcccacatct ggtggacga cgtgaagcgc 180
 tacaaccagg ccctgaagag ccgttttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240
 tacatgc当地 tgaacagcct gcgccgcgag gacaccgcg tgtacttctg cgccgc当地 300
 gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
 agcagcgc当地 ccacaaggg cccttcgtt ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc 420

tccgagtcta ccggcgtct gggctgcctg gtcaaggact acttcccgaa gcccgtgacc 480
 gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtgcaca cttccctgc tgtgctgcag 540
 tcctccggcc tgtactccct gtccctcgctc gtgaccgtgc cttccctctag cttggcacc 600
 aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaagggtgaa caagcgggtg 660
 gaatctaagt acggccctcc ctggccccc tgccctgccc ctgaatttct gggccggacc 720
 tccgtgttcc tttcccccc aaagcccaag gacaccctga tggatctcccg gacccccc当地 780
 gtgacctgctgctg tggtggtgaa cgtgtcccg gaagatcccg aggtccagtt taattggta 840

gtggacggcgc tggaaagtgc caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc 900
 acctaccggg tgggtccgt gtcgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
 tacaagtgc当地 aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020
 gccaaggggcc agcccccgc当地 gcccaggtg tacaccctgc ctccaagccca ggaagagatg 1080
 accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggtct tctaccctc cgtatcgcc 1140
 gtggaaatggg agtccaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
 gactccgacg gtccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260

gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccagg 1320
 aagtccctgt ccctgagcct gggc 1344

<210> 108

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 108

gacatccaga tgacccagag ccctagttc ctgagcgcca gcgtcgccgca ccgcgtgagc	60
atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accggcgctg cctggatca gcagaaggct	120
ggcaaggccc caaaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac	180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca	240

gaggacttcg ccacctacta ctgccageag cactacagca tcccactgac ctttggccag	300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttccgcca	360
tctgtatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgttgc gcctgctgaa taacttctat	420
cccaagagagg ccaaagtaca gtggaaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcaggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac agggagagt gt	642

<210> 109

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody chain

<400> 109

caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtaagc caacccagac cctgaccctg	60
acctgcagct tcagcggctt ctccctgagc accagegaca tggcgctgg ctggattcgc	120
caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gcccacatct ggtggacga cgtgaagcgc	180
tacaacccag ccctgaagag cgccttgacc atcacaagg acaccagcaa gaaccaggta	240
tgctgacca tgaccaacat ggacccagtg gacaccgcca cctacttctg cgccgcac	300
gtggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgt	360

agcagcgcct ccacaaaggg cccttcgtg ttccccctgg ccccttgctc cgggtccacc	420
tccgagtcta cggccgcctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgacc	480
gtgtcctgga actctggcgc cctgacccctcc ggcgtgcaca cttccctgc tgtgctgcag	540

tcctccggcc tgcgttccct gtcctccgtc gtgaccgtgc ctcctctag cctggcacc	600
aagacctaca cctgttaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg	660
gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgccc ctgaatttct gggcggaccc	720
tccgtgttcc tggccccccaa agcccaag gacaccctga tgatctcccg gaccccccga	780
gtgacactgct tgggtggtaa cgtgtccag gaagatcccg aggtccagtt taatggta	840
gtggacggcg tggaaagtgc caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc	900
acctaccggg tgggtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cgccaaagag	960
tacaagtgc aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag	1020
gccaagggcc acccccgca gcccccagg tacaccctgc ctccaagcca ggaagagatg	1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggtct tctaccctc cgatatcgcc	1140
gtggaatggg agtccaaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgt	1200
gactccgacg gctcccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc ccgggtggcag	1260
gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag	1320
aagtccctgt ccctgagcct gggc	1344
<210> 110	
<211> 642	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Antibody chain	
<400> 110	
gacatccaga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcgccga ccgcgtgagc	60
atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgcccgtcg cctggtatca gcagaaggct	120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac	180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcacccgac ttccacccgtt ccatcagcag cctgcaacca	240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag cactacagca tcccaactgac ctttggccag	300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgtatgagc aattgaaatc tggaaactgcc tctgttgttgc gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtgaaagggtg gataacgccc tccaaatcggtt taactcccg	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcaggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 111

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Epitope sequence

<400> 111

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr

1 5

<210> 112

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Epitope sequence

<400> 112

Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala

1 5 10

<210> 113

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 113

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Asn Ser

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 114

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 114

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Arg Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 115

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Epitope sequence

<400> 115

Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu

1 5 10
 <210> 116
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Epitope sequence
 <400> 116
 Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe
 1 5 10 15
 <210> 117
 <211> 107
 <212> PRT
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Immunoglobulin domain
 <400> 117
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105
 <210> 118
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Immunoglobulin domain

<400> 118

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Met Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120