(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0112175
(43) 공개일자 2019년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 51/10* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/22 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7027515(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년12월01일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2013-7017181
원출원일자(국제) 2011년12월01일
심사청구일자 2016년12월01일
(85) 번역문제출일자 2019년09월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/062963
(87) 국제공개번호 WO 2012/075340
국제공개일자 2012년06월07일
(30) 우선권주장
61/418,832 2010년12월01일 미국(US)

(71) 출원인
앨더바이오 홀딩스 엘엘씨
미국 네바다 라스베가스 스위트 850 컨벤션 센터 드라이브 101 (우:89019)
(72) 발명자
덧자르, 벤자민 에이치.
미국 98102 워싱턴 시애틀 프랭클린 애비뉴 이. 3124에이
코바체비치, 브라이언 알.
미국 98296 워싱턴 스노호미시 에스이 233 스트리트 13916
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 599 항

(54) 발명의 명칭 **항-NGF 조성물 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 및 그의 단편, 특히 TrkA 및/또는 p75 또는 p75 및/또는 TrkA와 NGF의 상호작용을 억제하는 것에 관한 것이다. 본 발명의 다른 실시형태는 본 명세서에 기재된 VH, VL 및 CDR 폴리펩타이드 서열을 포함하는 본 명세서에 기재된 항체 및 그의 결합 단편, 및 이들을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 또한 하나 이상의 기능성 또는 검출가능한 모이어티에 컨쥬게이트된 항-NGF 항체 및 그의 결합 단편의 컨쥬게이트를 고려한다. 본 발명은 또한 상기 항-NGF 항체 및 그의 결합 단편의 제조방법을 고려한다. 본 발명의 실시형태는 또한 NGF와 관련된 질병 및 장애의 진단, 평가 및 치료를 위한 항-NGF 항체, 및 그의 결합 단편의 용도에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 51/1021 (2013.01)
A61P 25/04 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2875 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/41 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)

(72) 발명자
미첼, 다니엘레 엠.
미국 98115 워싱턴 시애틀 엔이 24 애비뉴 6522비
오자라, 에단 더블유.
미국 98290 워싱턴 스노호미시 느베르 로드 14310
판, 페이
미국 98021 워싱턴 보셀 에스더블유 243 스트리트 1905
스미스, 제프리 티.엘.
미국 98004 워싱턴 벨뷰 아파트먼트 에프307 엔이 12 스트리트 10270
맥닐, 패트리샤 다이안
미국 98003 워싱턴 페데랄 웨이 에스. 290 플래이스 1333
빌그렌, 젠스
미국 98115 워싱턴 시애틀 샌드 포인트 웨이 엔이 #비948 7309
스튜어트, 에리카 에이.
미국 98155 워싱턴 쇼어라인 엔이 147 스트리트 103
아카트슈카 코린 씨.
미국 96720 하와이 힐로 노에라니 루프 203
창, 베티 유-칭
미국 95014 캘리포니아 쿠퍼티노 린제이 애비뉴 10375
래섬, 존 에이.
미국 98119 워싱턴 시애틀 더블유. 10 애비뉴 2409
가르시아-마르티네즈, 레온 에프.
미국 98072 워싱턴 우딘빌 에스이 214 스트리트 4926

명 세 서

청구범위

청구항 1

무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프(들)에 특이적으로 결합되고/되거나 상기 동일 또는 중첩되는 에피토프(들)와의 결합에 대해 경쟁하는 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 무결함 인간 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16과 동일 또는 중첩되는 에피토프(들)에 특이적으로 결합되고/되거나 상기 동일 또는 중첩되는 에피토프(들)와의 결합에 대해 경쟁하는 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 3

제1항에 있어서, 무결함 인간 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프(들)에 특이적으로 결합되는 것인 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편으로부터 선택된 것인 항체 단편.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편인 것인 항체 단편.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단편은 서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 것과 적어도 90% 동일한 V_H 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 것과 적어도 90% 동일한 V_L 폴리펩타이드 서열을 포함하는 Fab 단편인 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 7

제6항에 있어서, 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 것과 적어도 95% 동일한 V_H 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 것과 적어도 95% 동일한 V_L 폴리펩타이드 서열을 포함하는 Fab 단편인 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 8

제6항에 있어서, 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 것과 동일한 V_H 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 것과 동일한 V_L 폴리펩타이드 서열을 포함하는 Fab 단편인 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 9

제5항에 있어서, 서열번호 55의 CDR 1 서열, 서열번호 56의 CDR 2 서열 및 서열번호 57의 CDR 3 서열을 포함하는 가변 경쇄 및/또는 서열번호 58의 CDR 1 서열, 서열번호 59의 CDR 2 서열 및 서열번호 60의 CDR 3 서열을 포함하는 가변 중쇄를 포함하는 것인 Fab 단편.

청구항 10

제1항에 있어서, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄 영역 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)을 포함하는 것인 항-인간 NGF 항체.

청구항 11

제2항에 있어서, Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄 영역 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것인 항-인간 NGF 항체.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나 또는 동일하지 않다면, CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각 CDR과 다른 것인 항-인간 NGF 항체.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 VH 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 VL 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 비글라이코실화된(aglycosylated) 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경하도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 항-인간 NGF 항체.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라 항체인 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, NGF 발현 인간 세포에 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 18

제17항에 있어서, NGF에 결합된 세포와 관련된 질병이 있는 환자에서 인간 세포 상에서 또는 인간 세포에 의해 발현된 NGF에 특이적으로 결합되는 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 질병은 염증성 통증, 수술 후 절개 통증, 복합부위 통증 증후군, 암 통증, 원발성 또는 전이성 뼈암 통증, 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 초래된 통증, 골다공증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 관련된 통증 및 다른 침해수용성 통증뿐만 아니라 간세포 암종, 유방암, 간경변증, 신경인성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 환상지통, 섬유근육통, 월경통,

난소통, 반사성 교감신경성 이영양증, 신경인성 통증, 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증, 등 아래 부분 통증, 당뇨병성 신경병증, 좌골신경통 또는 편두통인 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 질병은 암 통증 또는 신경병증성 통증으로부터 선택된 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 질병은 암 통증인 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서, 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 것인 항-인간 NGF 항체 또는 단편.

청구항 23

제1항 또는 제2항의 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편의 발현을 야기하는 핵산 서열 또는 핵산 서열들.

청구항 24

제23항에 있어서, 효모 또는 인간 최우선 코돈을 포함하는 것인 핵산 서열 또는 핵산 서열들.

청구항 25

제23항 또는 제24항의 핵산 서열 또는 핵산 서열들을 포함하는 벡터.

청구항 26

제25항에 있어서, 플라스미드 또는 재조합 바이러스 벡터인 것인 벡터.

청구항 27

제1항 또는 제2항의 항체 또는 항체 단편을 발현시키는 재조합 세포.

청구항 28

제27항에 있어서, 포유류, 효모, 박테리아, 진균, 식물 또는 곤충 세포로부터 선택된 것인 세포.

청구항 29

제28항에 있어서, 효모 세포인 것인 세포.

청구항 30

제29항에 있어서, 이배체 효모 세포인 것인 세포.

청구항 31

제30항에 있어서, 피키아(*Pichia*) 효모인 것인 효모 세포.

청구항 32

제1항 또는 제2항의 적어도 하나의 항-인간 NGF 항체 또는 단편의 치료적 유효량을 NGF 발현 세포와 관련된 질병 또는 질환이 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 질병은 염증성 통증, 수술 후 절개 통증, 복합부위 통증 증후군, 암 통증, 원발성 또는 전이성 뼈암 통증, 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 초래된 통증, 골다공증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 관련된 통증, 및 다른 침해수용성 통증뿐만 아니라 간세포 암종, 유방암, 간경변증, 신경인

성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 환상지통, 섬유근육통, 월경통, 난소통, 반사성 교감신경성 이영양증, 신경인성 통증, 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증, 등 아래 부분 통증, 당뇨병성 신경병증, 좌골신경통 또는 편두통으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 질병 또는 질환은 암 통증 또는 신경병증성 통증인 것인 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 치료는 항-히스타민제, 항-염증제 또는 항생제로부터 선택된 다른 치료제 또는 섭생의 투여를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제1항의 적어도 하나의 항-인간 NGF 항체의 진단적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, NGF를 발현시키는 세포의 존재를 검출하는 생체내 이미징 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 투여는 NGF 발현 질병 부위에서 항체의 검출을 용이하게 하는 방사성핵종 또는 형광단의 투여를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 결과는 적절한 치료 섭생의 설계를 용이하게 하기 위해 사용되는 것인 방법.

청구항 39

서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183 또는 193으로부터 선택되는 V_H 폴리펩타이드 서열 또는 서열번호 402의 전장 중쇄 폴리펩타이드 또는 이들의 변이체를 포함하고; 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181 또는 191로부터 선택되는 V_L 폴리펩타이드 서열 또는 서열번호 401의 전장 경쇄 폴리펩타이드 또는 이들의 변이체를 더 포함하는 단리된 항-NGF 항체로서, 상기 V_H 또는 V_L 또는 상기 전장 중쇄 또는 경쇄 폴리펩타이드 내 프레임워크 또는 CDR 잔기(FR 잔기) 중 하나 이상이 NGF에 특이적으로 결합되는 항-NGF 항체를 야기하는 다른 아미노산 잔기로 치환된 것인, 단리된 항-NGF 항체.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 FR 잔기 중 하나 이상은 그에 함유된 V_H 및/또는 V_L 폴리펩타이드에 함유된 상보성 결정 영역(CDR)이 보존적 아미노산 치환으로부터 유래되거나 또는 보존적 아미노산 치환에 의해 모 토끼 항-NGF 항체의 대응하는 부위에 존재하는 아미노산으로 치환되는 것인 단리된 항체.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 단리된 항체에 함유된 상기 V_H 및/또는 V_L 폴리펩타이드는 인간화된 것인 단리된 항체.

청구항 42

제39항에 있어서, 상기 V_H 및/또는 V_L 폴리펩타이드 또는 이들의 변이체를 함유하되, 상기 항체는 키메라인 것인 단리된 항체.

청구항 43

제39항에 있어서, 상기 V_H 및/또는 V_L 폴리펩타이드 또는 이들의 변이체 중 하나를 함유하되, 단일 쇄 항체를 포함하는 것인 단리된 항체.

청구항 44

제42항에 있어서, 상기 키메라 항체는 인간 F_c를 포함하는 것인 단리된 키메라 항체.

청구항 45

제44항에 있어서, 함유된 상기 인간 F_c는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 또는 IgG19로부터 유래된 것인 단리된 키메라 항체.

청구항 46

제39항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 p75 및/또는 TrkA 및/또는 이들의 멀티머(multimer)와 NGF의 결합을 억제하는 것인 단리된 항체.

청구항 47

제39항의 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 단리된 항-NGF 항체.

청구항 48

제39항의 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 95% 이상의 상동성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 포함하는 단리된 항-NGF 항체.

청구항 49

제45항에 있어서, 상기 항체는 $10^{-4}\ S^{-1}$, $5\times10^{-5}\ S^{-1}$, $10^{-5}\ S^{-1}$, $5\times10^{-6}\ S^{-1}$, $10^{-6}\ S^{-1}$, $5\times10^{-7}\ S^{-1}$, 또는 $10^{-7}\ S^{-1}$ 이하의 오프율(off-rate)(K_{off})로 NGF에 결합되는 것인 단리된 항체.

청구항 50

제39항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 TrkA 및/또는 그의 멀티머와 NGF의 결합을 억제하는 것인 단리된 항체.

청구항 51

제39항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 F(ab')2 단편으로부터 선택된 것인 항체의 단편.

청구항 52

제39항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 효과기 모이어티(moiety)를 더 포함하는 것인 단리된 항체.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 단리된 항체.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 단리된 항체.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 단리된 항체.

청구항 56

제39항 내지 제45항 중 어느 한 항의 항체의 치료적 유효량을 NGF와 관련된 질병 또는 장애의 증상을 나타내는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, NGF와 관련된 질병 또는 장애의 증상을 호전시키거나 또는 감소시키는 방

법.

청구항 57

제56항에 있어서, NGF와 관련된 상기 질병 또는 장애는 염증성 통증, 수술 후 절개 통증, 복합부위 통증 증후군, 암 통증, 원발성 또는 전이성 뼈암 통증, 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 초래된 통증, 골다공증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 관련된 통증, 및 다른 침해수용성 통증뿐만 아니라 간세포 암종, 유방암, 간경변증, 신경인성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 환상지통, 섬유근육통, 월경통, 난소통, 반사성 교감신경성 이영양증, 신경인성 통증, 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증, 등 아래 부분 통증, 당뇨병성 신경병증, 좌골신경통 또는 편두통으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 58

제39항 내지 제55항 중 어느 한 항의 항체의 제조방법으로서, 상기 항체를 암호화하는 하나 이상의 이종성 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 재조합 숙주 세포 또는 비인간 유전자 이식 동물 또는 식물에서의 제조방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 숙주 세포는 박테리아, 진균, 효모, 포유류, 조류 또는 곤충 세포인 것인 제조방법.

청구항 60

제58항에 있어서, 상기 숙주 세포는 적어도 10 내지 25 ㎎/리터의 상기 항체를 배양 배지 내로 안정하게 발현시키고 분비시키는 다배체 효모 배양물이며, 상기 방법은:

(i) 프로모터 및 신호 서열에 작동가능하게 연결된 상기 항체를 암호화하는 하나 이상의 이종성 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 적어도 하나의 발현 벡터를 반수체 효모 세포 내로 도입하는 단계;

(ii) 상기 제1 및/또는 제2 반수체 효모 세포로부터 다배체 효모를 교배 또는 스페로플라스트 융합함으로써 생성하는 단계;

(iii) 상기 항체를 안정하게 발현시키는 다배체 효모 세포를 선별하는 단계; 및

(iv) 적어도 10 내지 25 ㎎/리터의 상기 항체를 상기 배양 배지 내로 안정하게 발현시키는 상기 다배체 효모 세포로부터 안정한 다배체 효모 배양물을 생성하는 방법을 포함하는 것인 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 효모는 다음의 속 악시오지마속(*Arxiozyma*); 아스코보트리오지마속(*Ascobotryozyma*); 시테로마이세스속(*Citeromyces*); 데바리오마이세스속(Debaryomyces); 데카라속(*Dekkera*); 에레모테시움속(*Eremothecium*); 이사첸키아속(*Issatchenkia*); 카자흐스타니아속(*Kazachstania*); 클루이베로마이세스속(*Kluyveromyces*); 코다마에아속(*Kodamaea*); 로데로마이세스속(*Lodderomyces*); 파키솔렌속(*Pachysolen*); 피키아속(*Pichia*); 사카로마이세스속(*Saccharomyces*); 사투니스포라(*Saturnispora*); 테트라피시스포라(*Tetrapisispora*); 토룰라스포라(*Torulaspora*); 윌리옵시스(*Williopsis*); 및 자이고사카로마이세스(*Zygosaccharomyces*)로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 효모 속은 피키아인 것인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 피키아 종은 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 피키아 메타놀리카(*Pichia methanolica*), 및 한세눌라 폴리모파(*Hansenula polymorpha*)(피키아 앙구스타(*Pichia angusta*))로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 64

서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183 또는 193, 또는 서열번호 402에 함유된 무결함 중쇄로부터 선택된 항-NGF V_H 항체 아미노산 서열을 암호화하거나, 또는 이

들의 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드로서, 적어도 하나의 프레임워크 잔기(FR 잔기)는 토끼 항-NGF 항체 V_H 폴리펩타이드에서 대응되는 위치에 존재하는 아미노산 또는 보존적 아미노산 치환으로 치환된 것인 단리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 65

제64항의 단리된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터.

청구항 66

제65항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 숙주 세포는 피키아 속에 속하는 효모 세포인 것인 숙주 세포.

청구항 68

제58항에 있어서, 상기 이종성 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181 또는 191로부터 선택된 항-NGF V_L 아미노산 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 서열번호 401의 무결함 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 앞서 언급한 것 중 어떤 것의 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하되, 적어도 하나의 프레임워크 잔기(FR 잔기)는 토끼 항-NGF 항체 V_L 폴리펩타이드의 대응하는 위치에 존재하는 아미노산 또는 보존적 아미노산 치환으로 치환된 것인 방법.

청구항 69

서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181 또는 191로부터 선택된 항-NGF V_L 항체 아미노산 서열 또는 서열번호 401에 함유된 무결함 경쇄 폴리펩타이드를 암호화하거나, 또는 이들의 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드로서, 적어도 하나의 프레임워크 잔기(FR 잔기)는 토끼 항-NGF 항체 V_L 폴리펩타이드의 대응하는 위치에 존재하는 아미노산 또는 보존적 아미노산 치환으로 치환된 분리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 70

제60항의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터.

청구항 71

제70항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 숙주 세포는 피키아 속에 속하는 효모 세포인 것인 숙주 세포.

청구항 73

제58항에 있어서, 상기 이종성 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 1 및 서열번호 3; 서열번호 11 및 서열번호 13; 서열번호 21 및 서열번호 23; 서열번호 31 및 서열번호 33; 서열번호 41 및 서열번호 43; 서열번호 51 및 서열번호 53, 서열번호 61 및 서열번호 63; 서열번호 71 및 서열번호 73; 서열번호 81 및 서열번호 83; 서열번호 91 및 서열번호 93; 서열번호 101 및 서열번호 103; 서열번호 111 및 서열번호 113; 서열번호 121 및 서열번호 123; 서열번호 131 및 서열번호 133; 서열번호 141 및 서열번호 143; 서열번호 151 및 서열번호 153; 서열번호 161 및 서열번호 163; 서열번호 171 및 서열번호 173; 서열번호 181 및 서열번호 183; 서열번호 191 및 서열번호 193; 또는 서열번호 401 및 서열번호 402에 함유된 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 74

제73항에 인용된 상기 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나에 의해 암호화된 항체 또는 항체 단편과 동일 또는 중

첩되는 NGF 에피토프에 결합되고/되거나 NGF와의 결합에 대해 항-NGF 항체와 경쟁하는 것인 항-NGF 항체.

청구항 75

제70항에 있어서, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 NGF 에피토프에 결합되는 것인 항-NGF 항체.

청구항 76

서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183 또는 193로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열 또는 서열번호 402의 무결함 중쇄에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181 또는 191로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열 또는 서열번호 401의 무결함 경쇄에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 단리된 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간화된 것인 단리된 항체.

청구항 78

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 키메라인 것인 단리된 항체.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 키메라 항체는 인간 F_c를 포함하는 것인 단리된 항체.

청구항 80

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 쇄 항체를 포함하는 것인 단리된 항체.

청구항 81

제79항에 있어서, 상기 인간 F_c는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 또는 IgG19로부터 유래된 것인 단리된 항체.

청구항 82

제74항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 선형 또는 입체형태 NGF 에피토프에 결합되는 것인 단리된 항체.

청구항 83

제76항에 인용된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 또는 무결함 경쇄 또는 중쇄 서열 또는 무결함 중쇄 또는 경쇄를 포함하는 단리된 항-NGF 항체.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 항체는 10^{-4} S^{-1}, 5×10^{-5} S^{-1}, 10^{-5} S^{-1}, 5×10^{-6} S^{-1}, 10^{-6} S^{-1}, 5×10^{-7} S^{-1}, 또는 10^{-7} S^{-1} 이하의 오프율(K_{off})로 NGF에 결합되는 것인 항체.

청구항 85

제74항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 TrkA 및/또는 그의 멀티머와 NGF의 결합을 억제하는 것인 항체.

청구항 86

제74항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 F(ab')2 단편으로부터 선택되는 것인 항체 단편.

청구항 87

제74항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 항체 또는 단편.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 항체.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 항체.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 항체.

청구항 91

제74항 내지 제90항 중 어느 한 항의 항체의 치료적 유효량을 NGF와 관련된 질병 또는 장애의 증상을 나타내는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, NGF와 관련된 질병 또는 장애의 증상의 호전 또는 감소 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 NGF와 관련된 질병 또는 장애는 염증성 통증, 수술 후 절개 통증, 복합부위 통증 증후군, 암 통증, 원발성 또는 전이성 뼈암 통증, 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 초래된 통증, 골다공증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 관련된 통증, 및 다른 침해수용성 통증뿐만 아니라 간세포 암종, 유방암, 간경변증, 신경인성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 환상지통, 섬유근육통, 월경통, 난소통, 반사성 교감신경성 이영양증, 신경인성 통증, 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증, 등 아래 부분 통증, 당뇨병성 신경병증, 좌골신경통 또는 편두통으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 93

적어도 10 내지 25 ㎎/리터의 제74항 내지 제90항 중 어느 한 항의 항체를 배양 배지 내로 안정하게 발현시키고 분비시키는 다배체 효모 배양물에서 상기 항체를 제조하는 방법으로서,

(i) 프로모터 및 신호 서열에 작동가능하게 연결된 상기 항체를 암호화하는 하나 이상의 이종성 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 적어도 하나의 발현 벡터를 반수체 효모 세포 내로 도입하는 단계;

(ii) 상기 제1 및/또는 제2 반수체 효모 세포로부터 교배 또는 스페로플라스트 융합함으로써 다배체 효모를 생성하는 단계;

(iii) 상기 항체를 안정하게 발현시키는 다배체 효모 세포를 선별하는 단계; 및

(iv) 적어도 10 내지 25 ㎎/리터의 상기 항체를 상기 배양 배지 내로 안정하게 발현시키는 상기 다배체 효모 세포로부터 안정한 다배체 효모 배양물을 생성하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 효모는 악시오지마속; 아스코보트리오지마속; 시테로마이세스속; 데바리오마이세스속; 데카라속; 에레모테시움속; 이사첸키아속; 카자흐스타니아속; 클루이베로마이세스속; 코다마에아속; 로데로마이세스속; 파키솔렌속; 피키아속; 사카로마이세스속; 사투니스포라; 테트라피시스포라; 토룰라스포라; 윌리옵시스; 및 자이고사카로마이세스로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 효모 속은 피키아인 것인 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 피키아 종은 피키아 파스토리스, 피키아 메타놀리카, 및 한세뉼라 폴리모파(피키아 앙구스타)로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 97

항-NGF 항체로부터 유래된 적어도 하나의 CDR 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드를 발현시키는 단리된 폴리뉴클레오타이드로서, 상기 발현된 폴리펩타이드는 단독으로 NGF에 특이적으로 결합되거나 또는 항-NGF 항체로부터 유래된 적어도 하나의 CDR 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드를 발현시키는 다른 폴리뉴클레오타이드 서열과 함께 발현될 때 NGF에 특이적으로 결합되되, 상기 적어도 하나의 CDR은 서열번호 1, 3, 11, 13, 21, 23, 31, 33, 41, 43, 51, 53, 61, 63, 71, 73, 81, 83, 91, 93, 101, 103, 111, 113, 121, 123, 131, 133, 141, 143, 151, 153, 161, 163, 171, 173, 181, 183, 191 또는 193의 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드에 함유되거나 또는 서열번호 402 또는 서열번호 401의 무결함 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드에 함유된 것으로부터 선택된 것인 단리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 98

제97항의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 적어도 하나를 포함하는 벡터.

청구항 99

제98항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 숙주 세포는 피키아 속에 속하는 효모 세포인 것인 숙주 세포.

청구항 101

제93항에 있어서, 상기 이종성 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 1, 3, 11, 13, 21, 23, 31, 33, 41, 43, 51, 53, 61, 63, 71, 73, 81, 83, 91, 93, 101, 103, 111, 113, 121, 123, 131, 133, 141, 143, 151, 153, 161, 163, 171, 173, 181, 183, 191, 193으로부터 선택된 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드에 함유된 적어도 하나의 CDR 또는 서열번호 402 및 서열번호 401의 무결함 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

청구항 102

제1항, 제2항 및 제74항 내지 제90항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 NGF 항체 또는 단편 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약제학적 또는 진단적 조성물.

청구항 103

제102항에 있어서, 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 약제학적 또는 진단적 조성물.

청구항 104

제103항에 있어서, 동결건조된 것인 약제학적 또는 진단적 조성물.

청구항 105

제102항에 있어서, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 하나 이상의 항-NGF 항체 또는 키메라 또는 인간화된 항체, 또는 이들로부터 유래된 단편을 포함하는 것인 약제학적 또는 진단적 조성물.

청구항 106

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 NGF 관련

질병의 치료방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 질병은 염증성 통증, 수술 후 절개 통증, 복합부위 통증 증후군, 암 통증, 원발성 또는 전이성 뼈암 통증, 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 초래된 통증, 골다공증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 관련된 통증, 및 다른 침해수용성 통증뿐만 아니라 간세포 암종, 유방암, 간경변증, 신경인성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 환상지통, 섬유근육통, 월경통, 난소통, 반사성 교감신경성 이영양증, 신경인성 통증, 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증, 등 아래 부분 통증, 당뇨병성 신경병증, 좌골신경통 또는 편두통으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 질병은 암 통증 또는 신경병증성 통증인 것인 방법.

청구항 109

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항의 진단 조성물의 진단적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, NGF를 발현시키는 세포의 존재를 검출하는 생체내 이미징 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 염증성 통증, 수술 후 절개 통증, 복합부위 통증 증후군, 암 통증, 원발성 또는 전이성 뼈암 통증, 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 초래된 통증, 골다공증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 관련된 통증, 및 다른 침해수용성 통증뿐만 아니라 간세포 암종, 유방암, 간경변증, 신경인성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 환상지통, 섬유근육통, 월경통, 난소통, 반사성 교감신경성 이영양증, 신경인성 통증, 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증, 등 아래 부분 통증, 당뇨병성 신경병증, 좌골신경통 또는 편두통에 대해 효과적인 치료 프로토콜의 설계를 위한 계획 섭생의 부분으로서 사용되는 것인 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 치료 프로토콜은 항-히스타민제, 항-염증제 또는 항생 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 상기 항체는 제1항, 제2항 및 제72항 내지 제80항 중 어느 한 항의 항-NGF 항체 또는 단편을 포함하는 것인 방법.

청구항 113

제80항에 있어서, 상기 단일 쇄 항체는 scFv, 카멜바디(camelbody), 나노바디(nanobody), IgNAR, SMIP, MetMab 유사 1가 작용제, 또는 이들의 조합, 절단 또는 변형으로부터 선택된 것인 항체.

청구항 114

NGF에 결합 특이성을 가지고, 다음으로부터 선택된 가변 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 폴리펩타이드 서열 및 가변 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 폴리펩타이드 서열을 포함하는 항-NGF 항체 또는 항체 단편:

	V_L CDR1	V_L CDR2	V_L CDR3	V_H CDR1	V_H CDR2	V_H CDR3
A	서열번호 5	서열번호 6	서열번호 7	서열번호 8	서열번호 9	서열번호 10
B	서열번호 15	서열번호 16	서열번호 17	서열번호 18	서열번호 19	서열번호 20
C	서열번호 25	서열번호 26	서열번호 27	서열번호 28	서열번호 29	서열번호 30
D	서열번호 35	서열번호 36	서열번호 37	서열번호 38	서열번호 39	서열번호 40
E	서열번호 45	서열번호 46	서열번호 47	서열번호 48	서열번호 49	서열번호 50
F	서열번호 55	서열번호 56	서열번호 57	서열번호 58	서열번호 59	서열번호 60
G	서열번호 65	서열번호 66	서열번호 67	서열번호 68	서열번호 69	서열번호 70
H	서열번호 75	서열번호 76	서열번호 77	서열번호 78	서열번호 79	서열번호 80
I	서열번호 85	서열번호 86	서열번호 87	서열번호 88	서열번호 89	서열번호 90
J	서열번호 95	서열번호 96	서열번호 97	서열번호 98	서열번호 99	서열번호 100
K	서열번호 105	서열번호 106	서열번호 107	서열번호 108	서열번호 109	서열번호 110
L	서열번호 115	서열번호 116	서열번호 117	서열번호 118	서열번호 119	서열번호 120
M	서열번호 125	서열번호 126	서열번호 127	서열번호 128	서열번호 129	서열번호 130
N	서열번호 135	서열번호 136	서열번호 137	서열번호 138	서열번호 139	서열번호 140
O	서열번호 145	서열번호 146	서열번호 147	서열번호 148	서열번호 149	서열번호 150
P	서열번호 155	서열번호 156	서열번호 157	서열번호 158	서열번호 159	서열번호 160
Q	서열번호 165	서열번호 166	서열번호 167	서열번호 168	서열번호 169	서열번호 170
R	서열번호 175	서열번호 176	서열번호 177	서열번호 178	서열번호 179	서열번호 180
S	서열번호 185	서열번호 186	서열번호 187	서열번호 188	서열번호 189	서열번호 190
T	서열번호 195	서열번호 196	서열번호 197	서열번호 198	서열번호 199	서열번호 200

.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 항체 단편은 scFv, 카멜바디, 나노바디, MetMab 유사 1가 작용제, IgNAR(상어로부터 유래된 단일-쇄 항체), Fab, Fab' 또는 F(ab')2 단편인 것인 항-NGF 항체 단편.

청구항 116

제114항에 있어서, 상기 항체 단편은 Fab 단편인 것인 항-NGF 항체 단편.

청구항 117

제116항에 있어서, Fab1 또는 Fab2로부터 선택된 것인 Fab 항체 단편.

청구항 118

제114항에 있어서, 다음으로부터 선택된 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열 및 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편:

	가변 경쇄	가변 중쇄
A	서열번호 1	서열번호 3
B	서열번호 11	서열번호 13
C	서열번호 21	서열번호 23
D	서열번호 31	서열번호 33
E	서열번호 41	서열번호 43
F	서열번호 51	서열번호 53
G	서열번호 61	서열번호 63
H	서열번호 71	서열번호 73
I	서열번호 81	서열번호 83
J	서열번호 91	서열번호 93
K	서열번호 101	서열번호 103
L	서열번호 111	서열번호 113
M	서열번호 121	서열번호 123
N	서열번호 131	서열번호 133
O	서열번호 141	서열번호 143
P	서열번호 151	서열번호 153
Q	서열번호 161	서열번호 163
R	서열번호 171	서열번호 173
S	서열번호 181	서열번호 183
T	서열번호 191	서열번호 193

.

청구항 119

제114항에 있어서, 다음으로부터 선택된 경쇄 폴리펩타이드 서열 및 중쇄 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편:

	경쇄	중쇄
Ab1	서열번호 2	서열번호 4
Ab2	서열번호 12	서열번호 14
Ab3	서열번호 22	서열번호 24
Ab4	서열번호 32	서열번호 34
Ab5	서열번호 42	서열번호 44
Ab6	서열번호 52	서열번호 54
Ab7	서열번호 62	서열번호 64
Ab8	서열번호 72	서열번호 74
Ab9	서열번호 82	서열번호 84
Ab10	서열번호 92	서열번호 94
Ab11	서열번호 102	서열번호 104
Ab12	서열번호 112	서열번호 114
Ab13	서열번호 122	서열번호 124
Ab14	서열번호 132	서열번호 134
Ab15	서열번호 142	서열번호 144
Ab16	서열번호 152	서열번호 154
Ab17	서열번호 162	서열번호 164
Ab18	서열번호 172	서열번호 174
Ab19	서열번호 182	서열번호 184
Ab20	서열번호 192	서열번호 194
Ab21	서열번호 401	서열번호 402

.

청구항 120

제110항에 있어서, 상기 가변 경쇄 및 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열은 각각 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181 및 191의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열 중 하나, 및 서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183 및 193의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열 중 하나와 각각 적어도 90% 동일한 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 121

제114항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 키메라, 인간화 또는 인간인 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 122

제110항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 비글라이코실화된 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 123

제114항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 불변 도메인을 포함하는 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 124

제123항에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체인 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 125

제114항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화 중 적어도 하나를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 126

제125항에 있어서, 상기 Fc 영역은 글라이코실화를 변경하거나 또는 제거하는 돌연변이를 함유하는 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 127

제114항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 128

제114항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 129

제128항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 130

제129항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 131

제129항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 132

제114항 또는 제118항에 있어서, 상기 가변 경쇄 및 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열은 각각 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181 또는 191의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열 중 하나, 및 서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183 또는 193의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열 중 하나와 각각 적어도 95% 동일한 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 133

제114항 또는 제118항에 있어서, 상기 가변 경쇄 및 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열은 각각 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181 또는 191의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열 중 하나, 및 서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163,

173, 183 또는 193의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열 중 하나와 각각 적어도 98% 동일한 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 134

제118항에 있어서, 상기 가변 경쇄 및 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열은 각각 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181 또는 191의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열 중 하나, 및 서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183 또는 193의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열 중 하나와 각각 적어도 99% 동일한 것인 항-NGF 항체 또는 항체 단편.

청구항 135

제114항 내지 제134항 중 어느 한 항의 항-NGF 항체 또는 항체 단편을 함유하는 조성물.

청구항 136

제135항에 있어서, 치료적 또는 진단적 용도에 적합한 것인 조성물.

청구항 137

제135항에 있어서, 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 138

제131항에 있어서, 동결건조된 것인 조성물.

청구항 139

제135항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 정맥내 또는 피하 투여에 적합한 것인 조성물.

청구항 140

항-NGF Fab 항체 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 통증치료 방법.

청구항 141

제140항에 있어서, 상기 Fab 항체 단편은 항체 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21 중 어느 하나로부터 유래된 것인 방법.

청구항 142

제141항에 있어서, 상기 Fab 항체 단편은 항체 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21 중 어느 하나의 파파인 분해에 의해 얻어지는 것인 방법.

청구항 143

제58항에 있어서, 상기 이종성 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183 또는 193로부터 선택된 항-NGF V_H 아미노산 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 또는 그의 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하되, 적어도 하나의 프레임워크 잔기(FR 잔기)는 토끼 항-NGF 항체 V_L 폴리펩타이드에서 대응하는 위치에 존재하는 아미노산 또는 보존적 아미노산 치환으로 치환된 것인 방법.

청구항 144

제140항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 단편은 피하로 또는 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 145

p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 NGF 길항물질의 유효량을 투여하는

단계를 포함하는, 개체에서 통증을 치료하거나 또는 진통제 효과를 유발하는 방법.

청구항 146

제145항에 있어서, 상기 NGF 길항물질은 폴리펩타이드, NGF의 단편, TrkA, 안티센스 또는 siRNA 또는 항-NGF 또는 항-TrkA 항체 또는 항체 단편인 것인 방법.

청구항 147

제145항에 있어서, 상기 NGF 길항물질은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편인 방법.

청구항 148

제147항에 있어서, 상기 항체 단편은 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(small molecule immunopharmaceutical: 소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합으로부터 선택된 1가 항체 단편인 것인 방법.

청구항 149

제145항에 있어서, 상기 통증은 수술 전 또는 수술 후와 관련된 통증 또는 근골격계에 대한 외상 또는 손상 또는 만성 내장통의 예방 또는 치료와 관련된 통증인 것인 방법.

청구항 150

제145항에 있어서, 상기 만성 내장통은 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염, 장기통 및 과민성 대장 증후군으로부터 선택된 생리적 장애에 기인하는 것인 방법.

청구항 151

제149항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 152

제149항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 열적으로-유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 153

제149항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및/또는 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및/또는 열적으로-유발된 통증은 호전된 것인 방법.

청구항 154

제149항에 있어서, 상처 치유가 유의하게 억제되지 않는 것인 방법.

청구항 155

제145항에 있어서, 상기 통증은 암, 신경병증성 통증 및 신경인성 통증과 관련된 통증으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 156

제145항에 있어서, 상기 치료는 급성 통증 또는 만성 통증의 치료를 포함하는 것인 방법.

청구항 157

제145항에 있어서, 상기 통증은 두개안면 통증 또는 두통인 것인 방법.

청구항 158

제157항에 있어서, 상기 두개안면 통증 또는 두통은 턱관절 장애(temporomandibular joint disorder: TMJ), 편두통 또는 삼차 신경통에 의해 야기되는 것인 방법.

청구항 159

제145항에 있어서, 상기 치료된 통증은 급성 통증, 치통, 외상으로부터의 통증, 수술 통증, 절단 또는 농양으로부터 초래되는 통증, 작열통, 탈수질환, 삼차 신경통, 암, 만성 알코올 중독, 뇌졸중, 시상통증증후군, 당뇨병, 후천성 면역 결핍증(acquired immune deficiency syndrome: "AIDS"), 독소, 화학치료, 일반적 두통, 편두통, 군발두통, 혼합된-혈관성 또는 비-혈관성증후군, 긴장성 두통, 일반적 염증, 관절염, 류머티즘성 질병, 루푸스, 골관절염, 섬유근육통, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 염증성 눈 질환, 염증성 또는 불안정 방광 장애, 건선, 염증성 성분에 의한 피부 질환, 일광화상, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 교원성 혈관 질환, 만성 염증성 질환, 염증성 통증 및 관련된 통각과민 및 이질통, 신경병증성 통증 및 관련된 통각과민 또는 이질통, 당뇨병성 신경병증 통증, 작열통, 교감신경 유지통, 구심로 차단 증후군, 천식, 상피조직 손상 또는 기능 장애, 단순 포진, 호흡부, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역에서 내장 운동성의 장애, 상처, 화상, 알레르기성 피부 반응, 소양증, 백반증, 일반적 위장 장애, 대장염, 위 궤양, 십이지장 궤양, 혈관운동성 또는 알레르기성 비염 또는 기관지 장애, 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염 또는 장기통인 것인 방법.

청구항 160

제145항에 있어서, 상기 투여는 두개안면 점막 투여, 비강내 투여, 경구 투여, 혀밑 투여, 결막 투여를 통해 달성되는 것인 방법.

청구항 161

제145항에 있어서, 적어도 하나의 NSAID(non-steroidal anti-inflammatory drug)의 투여를 더 포함하는 방법.

청구항 162

제161항에 있어서, 상기 NSAID는 이뷰프로펜, 나프록센, 나프로신, 다이클로페낙, 케토프로펜, 톨메틴, 설린닥, 메파남산, 메클로페남산, 다이플루니살, 플루페니살, 피록시캄, 슈독시캄(sudoxicam), 아이속시캄, 셀렉콕십, 포페콕십, DUP-697, 플로설라이드, 멜록시캄, 6-메톡시-2-나프틸아세트산, MK-966, 나부메톤, 니메수리드, NS-398, SC-5766, SC-58215 및 T-614로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 163

제145항에 있어서, 뼈암 통증을 치료하기 위해 사용되는 것인 방법.

청구항 164

제163항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에서 유래된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 165

제163항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 골육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 166

제163항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 167

제163항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 전립선 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 168

제163항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 유방암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 169

제163항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 폐암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 170

제163항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 171

제163항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 신장 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 172

제163항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 미확인 조직으로부터 뼈에 전이된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 173

제145항에 있어서, 추간판을 포함하는 추간판 영역에 상기 항체 또는 단편의 유효량을 제공하는 단계를 포함하는 신경근병증에 의한 또는 신경근병증이 없는 등 또는 목 통증을 치료하기 위해 사용되되, 상기 추간판은 퇴행성 추간판인 것인 방법.

청구항 174

제145항에 있어서, 피험체에서 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증 및/또는 성선 기능저하증을 치료하거나 또는 예방하기 위해 사용되는 것인 방법.

청구항 175

제174항에 있어서, 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증은 하복부(골반) 통증; 하부 위장 통증; 방광통; 치골상 통증; 음경, 고환, 음낭 및 회음의 통증; 요도 통증; 성교통; 방광이 채워짐에 따라 증가될 수 있는 통증, 압박 또는 불편함; 배뇨 곤란 및 사정 통증을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 176

제147항에 있어서, 상기 항체는 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16 또는 이들의 단편인 것인 방법.

청구항 177

제147항에 있어서, 상기 항체는 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 특이적으로 결합되고/되거나 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하는 것인 방법.

청구항 178

제147항에 있어서, 상기 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 F(ab')2 단편으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 179

제178항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편인 것인 방법.

청구항 180

제147항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16에 함유된 가변 경쇄 영역 중 하나에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16에 함유된 가변 중쇄 영역 중 하나에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하되, 상기 가변 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 33, 43, 143 또는 153으로부터 선택된 서열로부터 선택되고, 상기 가변 경쇄 폴리펩타이드는 서열번호 31, 41, 141 또는 151로부터 선택된 것인 방법.

청구항 181

제180항에 있어서, 상기 CDR 모두는 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나 또는 동일하지 않다면 CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각각의 CDR과 다른 것인 방법.

청구항 182

제147항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편은 서열번호 33, 43, 143 또는 153로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 31, 41, 141 또는 151로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

청구항 183

제180항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 비글라이코실화된 것인 방법.

청구항 184

제180항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 방법.

청구항 185

제178항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라인 것인 방법.

청구항 186

제182항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 열거된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 187

제147항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 NGF 발현 인간 세포 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 방법.

청구항 188

제147항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되거나 또는 반감기를 증가시키는 모이어티에 부착되는 것인 방법.

청구항 189

제147항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 효과기 모이어티 또는 수용성 폴리머를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 190

제189항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 방법.

청구항 191

제190항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 방법.

청구항 192

제190항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 방법.

청구항 193

제145항 또는 제147항에 있어서, 항-히스타민제, 항-염증제 또는 항생제로부터 선택된 다른 치료제 또는 섭생의 투여를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 194

제145항 내지 제193항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NGF 길항물질 또는 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 또는 진단적 조성물에 함유된 것인 방법.

청구항 195

제194항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 196

제195항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 동결건조된 것인 방법.

청구항 197

제194항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16으로부터 선택된 하나 이상의 항-인간 NGF 항체를 포함하는 것인 방법.

청구항 198

제194항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 피하로 또는 정맥내로 투여가능한 것인 방법.

청구항 199

제147항에 있어서, 다른 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편을 투여하는 단계를 더 포함하되, 상기 다른 항체는 TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제하고, 상기 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21인 것인 방법.

청구항 200

제194항 또는 제199항에 있어서, 상기 항체는 단편 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21인 것인 방법.

청구항 201

제199항에 있어서, 수술 전 또는 수술 후와 관련된 통증 또는 근골격계에 대한 외상 또는 손상 또는 만성 내장통의 예방 또는 치료와 관련된 통증을 치료하거나 또는 예방하기 위해 사용된 것인 방법.

청구항 202

제201항에 있어서, 상기 만성 내장통은 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염, 장기통 및 과민성 대장 증후군으로부터 선택된 생리적 장애에 기인하는 것인 방법.

청구항 203

제201항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 204

제201항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 열적으로-유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 205

제201항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및 열적으로-유발된 통증은 호전된 것인 방법.

청구항 206

제201항에 있어서, 상처 치유가 유의하게 억제되지 않는 것인 방법.

청구항 207

제194항 또는 제199항에 있어서, 암, 신경병증성 통증 및 신경인성 통증과 관련된 통증으로부터 선택된 통증을 치료하는 것인 방법.

청구항 208

제194항 또는 제199항에 있어서, 상기 치료는 급성 통증 또는 만성 통증의 치료를 포함하는 것인 방법.

청구항 209

제194항 또는 제199항에 있어서, 상기 치료된 통증은 두개안면 통증 또는 두통인 것인 방법.

청구항 210

제209항에 있어서, 상기 두개안면 통증 또는 두통은 턱관절 장애(TMJ), 편두통 또는 삼차 신경통에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 211

제1항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료된 통증은 급성 통증, 치통, 외상으로부터의 통증, 수술 통증, 절단 또는 농양으로부터 초래되는 통증, 작열통, 탈수질환, 삼차 신경통, 암, 만성 알코올 중독, 뇌졸중, 시상통증증후군, 당뇨병, 후천성 면역 결핍증("AIDS"), 독소, 화학치료, 일반적 두통, 편두통, 군발두통, 혼합된-혈관성 또는 비-혈관성증후군, 긴장성 두통, 일반적 염증, 관절염, 류머티즘성 질병, 루푸스, 골관절염, 섬유근육통, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 염증성 눈 질환, 염증성 또는 불안정 방광 장애, 건선, 염증성 성분에 의한 피부 질환, 일광화상, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 교원성 혈관 질환, 만성 염증성 질환, 염증성 통증 및 관련된 통각과민 및 이질통, 신경병증성 통증 및 관련된 통각과민 또는 이질통, 당뇨병성 신경병증 통증, 작열통, 교감신경 유지통, 구심로 차단 증후군, 천식, 상피조직 손상 또는 기능 장애, 단순 포진, 호흡부, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역에서 내장 운동성의 장애, 상처, 화상, 알레르기성 피부 반응, 소양증, 백반증, 일반적 위장 장애, 대장염, 위 궤양, 십이지장 궤양, 혈관운동성 또는 알레르기성 비염 또는 기관지 장애, 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염 또는 장기통인 것인 방법.

청구항 212

제1항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 두개안면 점막 투여, 비강내 투여, 경구 투여, 혀밑 투여, 결막 투여를 통해 또는 피하 또는 정맥내 투여를 통해 달성되는 것인 방법.

청구항 213

제1항 내지 제212항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 NSAID의 투여를 더 포함하는 방법.

청구항 214

제213항에 있어서, 상기 NSAID는 이뷰프로펜, 나프록센, 나프로신, 다이클로페낙, 케토프로펜, 톨메틴, 설린닥, 메파남산, 메클로페남산, 다이플루니살, 플루페니살, 피록시캄, 슈독시캄(sudoxicam), 아이속시캄, 셀렉콕십, 포페콕십, DUP-697, 플로설라이드, 멜록시캄, 6-메톡시-2-나프틸아세트산, MK-966, 나부메톤, 니메수리드, NS-398, SC-5766, SC-58215 및 T-614로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 215

제213항에 있어서, 뼈암 통증을 치료하기 위해 사용되는 것인 방법.

청구항 216

제215항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에서 유래된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 217

제215항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 골육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 218

제215항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 219

제215항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 전립선 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 220

제215항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 유방암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 221

제215항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 폐암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 222

제215항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 육종 또는 미확인 원인으로부터 뼈에 전이된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 223

제215항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 신장 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 224

제145항 내지 제223항 중 어느 한 항에 있어서, 추간판을 포함하는 추간판 영역에 상기 항체 또는 단편의 유효량을 제공하는 단계를 포함하는 신경근병증에 의한 또는 신경근병증이 없는 등 또는 목 통증을 치료하기 위해 사용되되, 상기 추간판은 퇴행성 추간판인 것인 방법.

청구항 225

제145항 내지 제224항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 비강내, 정맥내 또는 피하 투여를 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 226

제145항 내지 제224항 중 어느 한 항에 있어서, 피험체에서 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증 및/또는 성선 기능 저하증을 치료하거나 또는 예방하기 위해 사용되는 것인 방법.

청구항 227

제226항에 있어서, 상기 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증은 하복부(골반) 통증; 하부 위장 통증; 방광통; 치골상 통증; 음경, 고환, 음낭 및 회음의 통증; 요도 통증; 성교통; 방광이 채워짐에 따라 증가될 수 있는 통증, 압박 또는 불편함; 배뇨 곤란 및 사정 통증을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 228

제145항 내지 제224항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일한 선형 또는 입체형태 에피토프에 특이적으로 결합되고/되거나 상기 동일한 선형 또는 입체형태 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하는 것인 방법.

청구항 229

제228항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 F(ab')2 단편으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 230

제229항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편인 것인 방법.

청구항 231

제54항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄 영역의 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것인 방법.

청구항 232

제231항에 있어서, CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나 또는 동일하지 않다면, CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각 CDR과 다른 것인 방법.

청구항 233

제231항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

청구항 234

제230 내지 제233항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 비글라이코실화된 것인 방법.

청구항 235

제230 내지 제234항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 방법.

청구항 236

제230항 내지 제235항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라인 것인 방법.

청구항 237

제230항 내지 제236항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 열거된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 238

제230항 내지 제236항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 NGF 발현 인간 세포 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 방법.

청구항 239

제230항 내지 제238항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되는 것인 방법.

청구항 240

제230항 내지 제239항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 241

제240항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 방법.

청구항 242

제241항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 방법.

청구항 243

제241항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 방법.

청구항 244

제145항 내지 제243항 중 어느 한 항에 있어서, 진통제, 항-히스타민제, 항-염증제 또는 항생제로부터 선택된 다른 치료제 또는 섭생의 투여를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 245

제199항 내지 제244항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 또는 진단적 조성물에 함유된 것인 방법.

청구항 246

제245항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 247

제246항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 동결건조된 것인 방법.

청구항 248

제246항 또는 제247항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 하나 이상의 항-인간 NGF 항체를 포함하는 것인 방법.

청구항 249

통증을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 NGF 길항물질의 치료적 유효량의 용도로서, 상기 NGF 길항물질은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 것인 용도.

청구항 250

제249항에 있어서, 상기 NGF 길항물질은 폴리펩타이드, 소분자, NGF의 단편, TrkA, 안티센스 또는 siRNA 또는 항-NGF 또는 항-TrkA 항체 또는 항체 단편인 것인 용도.

청구항 251

제249항에 있어서, 상기 NGF 길항물질은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편인 것인 용도.

청구항 252

제251항에 있어서, 상기 항체는 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16인 것인 용도.

청구항 253

제152항에 있어서, 상기 항체는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16으로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 특이적으로 결합하고/하거나 상기 동일 또는 중첩되는 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하는 것인 용도.

청구항 254

제253항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 F(ab')2 단편으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 255

제254항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편 또는 MetMab 유사 1가 항체인 것인 용도.

청구항 256

제253항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄(V_H) 영역 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하되, 상기 함유된 V_H 폴리펩타이드 서열은 서열번호 33, 43, 143 또는 153으로부터 선택되고, 함유된 V_L 폴리펩타이드 서열은 서열번호 31, 41, 141 또는 151로부터 선택된 것인 용도.

청구항 257

제256항에 있어서, CDR 모두는 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16으로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나 또는 동일하지 않다면, CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각 CDR과 다른 것인 용도.

청구항 258

제256항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편은 서열번호 33, 43, 143 또는 153으로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 31, 41, 141 또는 151로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 용도.

청구항 259

제249항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 비글라이코실화된 것인 용도.

청구항 260

제249항 내지 제259항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 용도.

청구항 261

제249항 내지 제260항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라인 것인 용도.

청구항 262

제249항 내지 제260항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NGF 길항물질 또는 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 상기 제258항에 열거된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 용도.

청구항 263

제249항 내지 제262항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NGF 길항물질 또는 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 NGF 발현 인간 세포 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 용도.

청구항 264

제263항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 것인 용도.

청구항 265

제263항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 266

제265항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 용도.

청구항 267

제266항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 용도.

청구항 268

제266항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 용도.

청구항 269

제249항 내지 제268항 중 어느 한 항에 있어서, 항-히스타민제, 항-염증제 또는 항생제로부터 선택된 다른 치료제 또는 섭생의 투여를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 270

제249항 내지 제269항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 또는 진단적 조성물에 함유된 것인 용도.

청구항 271

제270항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 272

제270항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 동결건조된 것인 용도.

청구항 273

제270항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16으로부터 선택된 하나 이상의 항-인간 NGF 항체를 포함하는 것인 용도.

청구항 274

p75와 NGF의 결합에 상당하게 영향을 미치지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제함으로써 통증을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 NGF 항체 또는 단편 이외의 NGF 길항물질의 치료적 유효량의 용도.

청구항 275

TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제함으로써 통증을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편의 치료적 유효량의 용도.

청구항 276

제275항에 있어서, 상기 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21인 것인 용도.

청구항 277

제276항에 있어서, 상기 항체는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일한 선형 또는 입체형태 에피토프에 특이적으로 결합하고/하거나 상기 동일한 선형 또는 입체형태 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하는 것인 용도.

청구항 278

제277항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 279

제278항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편 또는 MetMab 유사 1가 항체인 것인 용도.

청구항 280

제277항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄 영역의 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것인 용도.

청구항 281

제277항에 있어서, CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나 또는 동일하지 않다면, CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각 CDR과 다른 것인 용도.

청구항 282

제280항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 용도.

청구항 283

제249항 내지 제283항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 비글라이코실화된 것인 용도.

청구항 284

제249항 내지 제283항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 용도.

청구항 285

제249항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라인 것인 용도.

청구항 286

제282항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 열거된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 용도.

청구항 287

제286항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 NGF 발현 인간 세포 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 용도.

청구항 288

제286항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 것인 용도.

청구항 289

제286항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 290

제289항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 용도.

청구항 291

제289항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 용도.

청구항 292

제145항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 용도.

청구항 293

제274항에 있어서, 진통제, 항-히스타민제, 항-염증제 또는 항생제로부터 선택된 다른 치료제 또는 섭생의 투여를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 294

제249항 내지 제294항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 또는 진단적 조성물에 함유된 것인 용도.

청구항 295

제294항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 296

제294항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 동결건조된 것인 용도.

청구항 297

제294항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 하나 이상의 항-인간 NGF 항체를 포함하는 것인 용도.

청구항 298

제1항 내지 제297항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NGF 길항물질은 5×10^{-7}M, 10^{-7}M, 5×10^{-8}M, 10^{-8}M, 5×10^{-9}M, 10^{-9}M, 5×10^{-10}M, 10^{-10}M, 5×10^{-11}M, 10^{-11} M, 5×10^{-12}M, 10^{-12}M, 5×10^{-13}M 또는 10^{-13}M 이하의 해리 상수(K_D)로 NGF에 결합되는 것인 방법 또는 용도.

청구항 299

제1항 내지 제298항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NGF 길항물질은 5×10^{-10} M 이하의 해리 상수로 NGF에 결합되는 것인 방법 또는 용도.

청구항 300

제299항에 있어서, 상기 NGF 길항물질은 항-NGF 항체 또는 단편인 것인 방법.

청구항 301

항-인간 NGF 1가 작용제의 투여 후 환자의 염증 반응을 실질적으로 증가시키지 않는 NGF에 특이적으로 결합된 상기 1가 작용제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 통증의 치료방법.

청구항 302

제301항에 있어서, 상기 1가 작용제는 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자 또는 이들의 하나 이상의 조합인 것인 방법.

청구항 303

제301항에 있어서, 상기 1가 작용제는 서열번호 55의 CDR 1 서열, 서열번호 56의 CDR 2 서열 및 서열번호 57의 CDR 3 서열을 포함하는 가변 경쇄 및/또는 서열번호 58의 CDR 1 서열, 서열번호 59의 CDR 2 서열 및 서열번호 60의 CDR 3 서열을 포함하는 가변 중쇄를 포함하는 Fab 항체 단편인 것인 방법.

청구항 304

제301항에 있어서, 상기 1가 작용제는 항체 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21 중 어느 하나에 함유된 CDR 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 모두로부터 유래되고/되거나 이들을 함유하는 Fab 항체 단편 또는 Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR 또는 MetMab와 유사한 1가 항체 분자인 것인 방법.

청구항 305

제304항에 있어서, 상기 Fab 항체 단편은 항체 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21 중 어느 하나의 파파인 분해에 의해 얻어지는 것인 방법.

청구항 306

제301항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 특이적으로 결합되고/되거나 상기 동일 또는 중첩되는 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하는 것인 방법.

청구항 307

제301항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것인 방법.

청구항 308

제307항에 있어서, 상기 CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나, 또는 동일하지 않다면, CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각 CDR과 다른 것인 방법.

청구항 309

제301항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

청구항 310

제306항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 비글라이코실화된 것인 방법.

청구항 311

제309항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 제8항에 열거된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 312

제301항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 NGF 발현 인간 세포 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 방법.

청구항 313

제301항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 것인 방법.

청구항 314

제301항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 315

제314항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 방법.

청구항 316

제315항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 방법.

청구항 317

제315항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 방법.

청구항 318

제301항에 있어서, 진통제, 항-히스타민제, 항-염증제 또는 항생제로부터 선택된 다른 치료제 또는 섭생의 투여를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 319

제301항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 또는 진단적 조성물에 함유된 것인 방법.

청구항 320

제319항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 321

제319항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 동결건조된 것인 방법.

청구항 322

제301항 내지 제321항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 통증은 염증성 통증, 수술 후 절개 통증, 복합부위 통증 증후군, 암 통증, 원발성 또는 전이성 뼈암 통증, 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 초래된 통증, 골다공증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 관련된 통증, 및 다른 침해수용성 통증뿐만 아니라 간세포 암종, 유방암, 간경변증, 신경인성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 환상지통, 섬유근육통, 월경통, 난소통, 반사성 교감신경성 이영양증, 신경인성 통증, 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증, 등 아래 부분 통증, 당뇨병성 신경병증, 좌골신경통 또는 편두통으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 323

제301항 내지 제321항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 통증은 수술 전 또는 수술 후와 관련된 통증 또는 근골격계에 대한 외상 또는 손상 또는 만성 내장통의 예방 또는 치료와 관련된 통증인 것인 방법.

청구항 324

제323항에 있어서, 상기 만성 내장통은 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염, 장기통 및 과민성 대장 증후군으로부터 선택된 생리적 장애에 기인하는 것인 방법.

청구항 325

제323항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 326

제323항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 열적으로-유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 327

제323항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및 열적으로-유발된 통증은 호전된 것인 방법.

청구항 328

제327항에 있어서, 상처 치유가 유의하게 억제되지 않는 것인 방법.

청구항 329

제301항 내지 제321항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 통증은 암, 신경병증성 통증 및 신경인성 통증과 관련된 통증으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 330

제301항 내지 제321항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 급성 통증 또는 만성 통증의 치료를 포함하는 것인 방법.

청구항 331

제301항 내지 제321항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 통증은 두개안면 통증 또는 두통인 것인 방법.

청구항 332

제331항에 있어서, 상기 두개안면 통증 또는 두통은 턱관절 장애(TMJ), 편두통 또는 삼차 신경통에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 333

제301항에 있어서, 상기 치료된 통증은 급성 통증, 치통, 외상으로부터의 통증, 수술 통증, 절단 또는 농양으로부터 초래되는 통증, 작열통, 탈수질환, 삼차 신경통, 암, 만성 알코올 중독, 뇌졸중, 시상통증증후군, 당뇨병, 후천성 면역 결핍증("AIDS"), 독소, 화학치료, 일반적 두통, 편두통, 군발두통, 혼합된-혈관성 또는 비-혈관성 증후군, 긴장성 두통, 일반적 염증, 관절염, 류머티즘성 질병, 루푸스, 골관절염, 섬유근육통, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 염증성 눈 질환, 염증성 또는 불안정 방광 장애, 건선, 염증성 성분에 의한 피부 질환, 일광화상, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 교원성 혈관 질환, 만성 염증성 질환, 염증성 통증 및 관련된 통각과민 및 이질통, 신경병증성 통증 및 관련된 통각과민 또는 이질통, 당뇨병성 신경병증 통증, 작열통, 교감신경 유지통, 구심로 차단 증후군, 천식, 상피조직 손상 또는 기능 장애, 단순 포진, 호흡부, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역에서 내장 운동성의 장애, 상처, 화상, 알레르기성 피부 반응, 소양증, 백반증, 일반적 위장 장애, 대장염, 위 궤양, 십이지장 궤양, 혈관운동성 또는 알레르기성 비염 또는 기관지 장애, 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염 또는 장기통인 것인 방법.

청구항 334

제1항에 있어서, 상기 투여는 두개안면 점막 투여, 비강내 투여, 경구 투여, 혀밑 투여, 결막 투여를 통해 달성되는 것인 방법.

청구항 335

제301항 내지 제334항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1가 작용제는 생체내 반감기를 향상시키기 위해 변형된 것인 방법.

청구항 336

제335항에 있어서, 상기 변형은 적어도 하나의 수용성 폴리머의 첨가 또는 글라이코실화의 변경을 포함하는 것인 방법.

청구항 337

제335항에 있어서, 상기 변형은 1가 작용제에 적어도 하나의 폴리에틸렌 글라이콜의 첨가를 포함하는 것인 방법.

청구항 338

투여 후 개체의 염증 반응을 실질적으로 증가시키지 않는 개체에서 통증의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 NGF에 특이적으로 결합된 항-인간 NGF 1가 작용제의 치료적 유효량의 용도.

청구항 339

제338항에 있어서, 상기 1가 작용제는 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), MetMab 유사 1가 작용제, 카멜바디, 나노바디, IgNAR, 또는 이들의 하나 이상의 조합인 것인 용도.

청구항 340

제338항에 있어서, 상기 1가 작용제는 서열번호 55의 CDR 1 서열, 서열번호 56의 CDR 2 서열 및 서열번호 57의 CDR 3 서열을 포함하는 가변 경쇄 및/또는 서열번호 58의 CDR 1 서열, 서열번호 59의 CDR 2 서열 및 서열번호 60의 CDR 3 서열을 포함하는 가변 중쇄를 포함하는 Fab 항체 단편인 것인 용도.

청구항 341

제338항에 있어서, 상기 1가 작용제는 항체 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21 중 어느 하나에 함유된 CDR 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 모두로부터 유래되고/되거나 이들을 함유하는 Fab 항체 단편 또는 Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR 또는 MetMab와 유사한 1가 항체 분자인 것인 용도.

청구항 342

제341항에 있어서, 상기 Fab 항체 단편은 항체 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21 중 어느 하나의 파파인 분해에 의해 얻어지는 것인 용도.

청구항 343

제338항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 특이적으로 결합되고/되거나 상기 동일 또는 중첩되는 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하는 것인 용도.

청구항 344

제343항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄 영역의 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것인 용도.

청구항 345

제344항에 있어서, 상기 CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13,

Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나, 또는 동일하지 않다면, CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각 CDR과 다른 것인 용도.

청구항 346

제338항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 용도.

청구항 347

제338항 내지 제346항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 비글라이코실화된 것인 용도.

청구항 348

제338항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 제8항에 열거된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 용도.

청구항 349

제338항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 NGF 발현 인간 세포 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 용도.

청구항 350

제338항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 것인 용도.

청구항 351

제338항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 352

제351항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 용도.

청구항 353

제352항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 용도.

청구항 354

제352항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 용도.

청구항 355

제338항에 있어서, 항-히스타민제, 항-염증제 또는 항생제로부터 선택된 다른 치료제 또는 섭생의 투여를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 356

제338항 내지 제355항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 또는 진단적 조성물에 함유된 것인 용도.

청구항 357

제356항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 358

제356항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 동결건조된 것인 용도.

청구항 359

제338항 내지 제358항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1가 작용제는 생체내 반감기를 향상시키기 위해 변형된 것인 용도.

청구항 360

제359항에 있어서, 상기 변형은 적어도 하나의 수용성 폴리머의 첨가 또는 글라이코실화의 변경을 포함하는 것인 용도.

청구항 361

제60항에 있어서, 상기 변형은 1가 작용제에 적어도 하나의 폴리에틸렌 글라이콜의 첨가를 포함하는 것인 용도.

청구항 362

제356항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 정맥내 또는 피하 또는 비강내 또는 경피 투여에 적합한 것인 용도.

청구항 363

제301항에 있어서, NGF에 결합 특이성을 갖는 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 TrkA 및/또는 p75와 NGF의 상호작용을 차단하거나 또는 억제하는 것인 방법.

청구항 364

제301항에 있어서, NGF에 결합 특이성을 갖는 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 TrkA 및/또는 p75와 NGF의 상호작용을 상당하게 차단하거나 또는 억제하지 않는 것인 방법.

청구항 365

제338항에 있어서, NGF에 결합 특이성을 갖는 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 TrkA 및/또는 p75와 NGF의 상호작용을 차단하거나 또는 억제하는 것인 용도.

청구항 366

제338항에 있어서, NGF에 결합 특이성을 갖는 상기 항-인간 NGF 1가 작용제는 TrkA 및/또는 p75와 NGF의 상호작용을 상당하게 차단하거나 또는 억제하지 않는 것인 용도.

청구항 367

적어도 하나의 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 통증을 치료하거나 또는 진통제 효과를 유발하는 방법으로서, 상기 항-NGF 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21 또는 앞서 언급한 항체 중 어느 하나와 경쟁하는 항체 또는 항체 단편, 및/또는 앞서 언급한 항체 중 어느 하나와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체 또는 항체 단편으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 368

제367항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제하는 것인 통증의 치료 또는 진통제 효과 유발 방법.

청구항 369

제368항에 있어서, 상기 투여된 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제하며,

NGF/TrkA 복합체 및/또는 NGF/p75 복합체에 추가로 결합되는 항-NGF 항체 또는 항체 단편인 것인 통증의 치료 또는 진통제 효과 유발 방법.

청구항 370

제367항에 있어서, 상기 항체 단편은 2가 또는 1가 항체 단편 또는 작용제인 것인 방법.

청구항 371

제370항에 있어서, 상기 1가 작용제는 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 372

제367항 내지 제371항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 단편 또는 1가 작용제는 순환 시간에 영향을 미치도록 변형된 것인 방법.

청구항 373

제372항에 있어서, 상기 변형은 폴리에틸렌 글라이콜과 같은 수용성 폴리머의 첨가를 포함하는 것인 방법.

청구항 374

제367항에 있어서, 상기 통증은 수술 전 또는 수술 후와 관련된 통증 또는 근골격계에 대한 외상 또는 손상 또는 만성 내장통의 예방 또는 치료와 관련된 통증인 것인 방법.

청구항 375

제374항에 있어서, 상기 만성 내장통은 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염, 장기통 및 과민성 대장 증후군으로부터 선택된 생리적 장애에 기인하는 것인 방법.

청구항 376

제374항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 377

제374항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 열적으로-유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 378

제374항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및/또는 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및/또는 열적으로-유발된 통증은 호전된 것인 방법.

청구항 379

제374항에 있어서, 상처 치유가 유의하게 억제되지 않는 것인 방법.

청구항 380

제367항에 있어서, 상기 통증은 암, 신경병증성 통증 및 신경인성 통증과 관련된 통증으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 381

제367항 내지 제380항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 급성 통증 또는 만성 통증의 치료를 포함하는 것인 방법.

(청구항 381)

제367항 내지 제380항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 통증은 두개안면 통증 또는 두통인 것인 방법.

청구항 382

제381항에 있어서, 상기 두개안면 통증 또는 두통은 턱관절 장애(TMJ), 편두통 또는 삼차 신경통에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 383

제367항 내지 제380항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료된 통증은 급성 통증, 치통, 외상으로부터의 통증, 수술 통증, 절단 또는 농양으로부터 초래되는 통증, 작열통, 탈수질환, 삼차 신경통, 암, 만성 알코올 중독, 뇌졸중, 시상통증증후군, 당뇨병, 후천성 면역 결핍증("AIDS"), 독소, 화학치료, 일반적 두통, 편두통, 군발두통, 혼합된-혈관성 또는 비-혈관성증후군, 긴장성 두통, 일반적 염증, 관절염, 류머티즘성 질병, 루푸스, 골관절염, 섬유근육통, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 염증성 눈 질환, 염증성 또는 불안정 방광 장애, 건선, 염증성 성분에 의한 피부 질환, 일광화상, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 교원성 혈관 질환, 만성 염증성 질환, 염증성 통증 및 관련된 통각과민 및 이질통, 신경병증성 통증 및 관련된 통각과민 또는 이질통, 당뇨병성 신경병증 통증, 작열통, 교감신경 유지통, 구심로 차단 증후군, 천식, 상피조직 손상 또는 기능 장애, 단순 포진, 호흡부, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역에서 내장 운동성의 장애, 상처, 화상, 알레르기성 피부 반응, 소양증, 백반증, 일반적 위장 장애, 대장염, 위 궤양, 십이지장 궤양, 혈관운동성 또는 알레르기성 비염 또는 기관지 장애, 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염 또는 장기통인 것인 방법.

청구항 384

제367항 내지 제383항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 두개안면 점막 투여, 비강내 투여, 경구 투여, 혀밑 투여, 결막 투여, 정맥내 투여, 경피 또는 진피 투여 또는 피하 투여를 통해 달성되는 것인 방법.

청구항 385

제367항 내지 제384항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 NSAID의 투여를 더 포함하는 방법.

청구항 386

제385항에 있어서, 상기 NSAID는 이뷰프로펜, 나프록센, 나프로신, 다이클로페낙, 케토프로펜, 톨메틴, 설린닥, 메파남산, 메클로페남산, 다이플루니살, 플루페니살, 피록시캄, 슈독시캄, 아이속시캄, 셀렉콕십, 포페콕십, DUP-697, 플로설라이드, 멜록시캄, 6-메톡시-2-나프틸아세트산, MK-966, 나부메톤, 니메수리드, NS-398, SC-5766, SC-58215 및 T-614로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 387

제367항 내지 제386항 중 어느 한 항에 있어서, 뼈암 통증을 치료하기 위해 사용된 것인 방법.

청구항 388

제387항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에서 유래된 암으로부터 유래된 것이거나 상기 뼈암 통증은 미결정 조직으로부터 뼈에 전이된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 389

제387항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 골육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 390

제387항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 391

제387항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 전립선 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 392

제387항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 유방암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 393

제387항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 폐암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 394

제387항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 395

제387항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 신장 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 396

제367항 내지 제395항 중 어느 한 항에 있어서, 추간판을 포함하는 추간판 영역에 상기 항체 또는 단편의 유효량을 제공하는 단계를 포함하는 신경근병증에 의한 또는 신경근병증이 없는 등 또는 목 통증을 치료하기 위해 사용되되, 상기 추간판은 퇴행성 추간판인 것인 방법.

청구항 397

제367항 내지 제395항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 정맥내, 피하 또는 비강내 투여를 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 398

제367항 내지 제395항 중 어느 한 항에 있어서, 피험체에서 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증 또는 성선 기능 저하증을 치료하거나 또는 예방하기 위해 사용되는 것인 방법.

청구항 399

제398항에 있어서, 상기 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증은 하복부(골반) 통증; 하부 위장 통증; 방광통; 치골상 통증; 음경, 고환, 음낭 및 회음의 통증; 요도 통증; 성교통; 방광이 채워짐에 따라 증가될 수 있는 통증, 압박 또는 불편함; 배뇨 곤란 및 사정 통증을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 400

제367항 내지 제399항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 특이적으로 결합되는 것인 방법.

청구항 401

제367항 내지 제400항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 402

제401항에 있어서, 상기 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402에서 선택된 것과 적어도 90% 동일한 V_H 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401에서 선택된 것과 적어도 90% 동일한 V_L 폴리펩타이드를 포함하는 Fab 단편인 것인 방법.

청구항 403

제401항에 있어서, 상기 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402에서 선택된 것과 적어도 95% 동일한 V_H 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61,

71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401에서 선택된 것과 적어도 95% 동일한 V_L 폴리펩타이드를 포함하는 Fab 단편인 것인 방법.

청구항 404

제401항에 있어서, 상기 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402에서 선택된 것과 동일한 V_H 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401에서 선택된 것과 동일한 V_L 폴리펩타이드를 포함하는 Fab 단편인 것인 방법.

청구항 405

제367항 내지 제404항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄 영역의 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것인 방법.

청구항 406

제400항 또는 제405항에 있어서, 단편의 CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나, 또는 동일하지 않다면, CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각 CDR과 다른 것인 방법.

청구항 407

제400항 또는 제405항에 있어서, CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일한 것인 방법.

청구항 408

제400항 또는 제405항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

청구항 409

제367항 내지 제408항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 비글라이코실화된 것인 방법.

청구항 410

제367항 내지 제409항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 방법.

청구항 411

제367항 내지 제410항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라인 것인 방법.

청구항 412

제367항 내지 제410항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-NGF 항체는 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합으로부터 선택된 1가 작용제인 것인 방법.

청구항 413

제367항 내지 제412항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 열거된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 414

제367항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 NGF 발현 인간 세포 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 용도.

청구항 415

제367항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편은 서열번호 1 및/또는 3; 서열번호 11 및/또는 13; 서열번호 21 및/또는 23; 서열번호 31 및/또는 33: 서열번호 41 및/또는 43; 서열번호 51 및/또는 53: 서열번호 61 및/또는 63: 서열번호 71 및/또는 73: 서열번호 81 및/또는 83: 서열번호 91 및/또는 93: 서열번호 101 및/또는 103: 서열번호 111 및/또는 113; 서열번호 121 및/또는 123; 서열번호 131 및/또는 133: 서열번호 141 및/또는 143: 서열번호 151 및/또는 153: 서열번호 161 및/또는 163: 서열번호 171 및/또는 173: 서열번호 181 및/또는 183: 서열번호 191 및/또는 193: 서열번호 51 및/또는 53; 서열번호 405 및/또는 406: 및 서열번호 407 및/또는 408의 서열을 포함하는 Fab인 것인 방법.

청구항 416

제367항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 것인 방법.

청구항 417

제367항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 418

제417항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 방법.

청구항 419

제418항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 방법.

청구항 420

제417항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 방법.

청구항 421

제367항에 있어서, 항-히스타민제, 항-염증제 또는 항생제로부터 선택된 다른 치료제 또는 섭생의 투여를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 422

제367항 내지 제421항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 또는 진단적 조성물에 함유된 것인 방법.

청구항 423

제422항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 424

제422항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 동결건조된 것인 방법.

청구항 425

제422항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 하나 이상의 항-인간 NGF 항체, 또는 이의 키메라 변이체 또는 단편을 포함하는 것인 방법.

청구항 426

제367항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제하는 항체 또는 단편으로 이루어진 것인 방법.

청구항 427

제425항에 있어서, 상기 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21의 단편인 것인 방법.

청구항 428

제425항 내지 제427항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 통증은 수술 전 또는 수술 후와 관련된 통증 또는 근골격계에 대한 외상 또는 손상 또는 만성 내장통의 예방 또는 치료와 관련된 통증인 것인 방법.

청구항 429

제428항에 있어서, 상기 만성 내장통은 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염, 장기통 및 과민성 대장 증후군으로부터 선택된 생리적 장애에 기인하는 것인 방법.

청구항 430

제428항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 431

제428항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 열적으로-유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 432

제428항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및/또는 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및/또는 열적으로-유발된 통증은 호전된 것인 방법.

청구항 433

제428항에 있어서, 상처 치유가 유의하게 억제되지 않는 것인 방법.

청구항 434

제428항에 있어서, 상기 통증은 암, 신경병증성 통증 및 신경인성 통증과 관련된 통증으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 435

제428항에 있어서, 상기 치료는 급성 통증 또는 만성 통증의 치료를 포함하는 것인 방법.

청구항 436

제434항 또는 제435항에 있어서, 상기 통증은 두개안면 통증 또는 두통인 것인 방법.

청구항 437

제436항에 있어서, 상기 두개안면 통증 또는 두통은 턱관절 장애(TMJ), 편두통 또는 삼차 신경통에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 438

제367항 내지 제437항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료된 통증은 급성 통증, 치통, 외상으로부터의 통증, 수술 통증, 절단 또는 농양으로부터 초래되는 통증, 작열통, 탈수질환, 삼차 신경통, 암, 만성 알코올 중독, 뇌졸중, 시상통증증후군, 당뇨병, 후천성 면역 결핍증("AIDS"), 독소, 화학치료, 일반적 두통, 편두통, 군발두통, 혼합된-혈관성 또는 비-혈관성증후군, 긴장성 두통, 일반적 염증, 관절염, 류머티즘성 질병, 루푸스, 골관절염, 섬유근육통, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 염증성 눈 질환, 염증성 또는 불안정 방광 장애, 건선, 염증성 성분에 의한 피부 질환, 일광화상, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 교원성 혈관 질환, 만성 염증성 질환, 염증성 통증 및 관련된 통각과민 및 이질통, 신경병증성 통증 및 관련된 통각과민 또는 이질통, 당뇨병성 신경병증 통증, 작열통, 교감신경 유지통, 구심로 차단 증후군, 천식, 상피조직 손상 또는 기능 장애, 단순 포진, 호흡부, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역에서 내장 운동성의 장애, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역, 상처, 화상, 알레르기성 피부 반응, 소양증, 백반증, 일반적 위장 장애, 대장염, 위 궤양, 십이지장 궤양, 혈관운동성 또는 알레르기성 비염 또는 기관지 장애, 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염 또는 장기통인 것인 방법.

청구항 439

제438항에 있어서, 상기 투여는 두개안면 점막 투여, 비강내 투여, 경구 투여, 혀밑 투여, 결막 투여, 정맥내 투여, 피하 투여 또는 경피 투여를 통해 달성되는 것인 방법.

청구항 440

제438항에 있어서, 적어도 하나의 NSAID의 투여를 더 포함하는 방법.

청구항 441

제440항에 있어서, 상기 NSAID는 이뷰프로펜, 나프록센, 나프로신, 다이클로페낙, 케토프로펜, 톨메틴, 설린닥, 메파남산, 메클로페남산, 다이플루니살, 플루페니살, 피록시캄, 슈독시캄, 아이속시캄, 셀렉콕십, 포페콕십, DUP-697, 플로설라이드, 멜록시캄, 6-메톡시-2-나프틸아세트산, MK-966, 나부메톤, 니메수리드, NS-398, SC-5766, SC-58215 및 T-614로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 442

제435항에 있어서, 뼈암 통증을 치료하기 위해 사용된 것인 방법.

청구항 443

제442항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에서 유래된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 444

제442항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 골육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 445

제442항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 446

제442항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 전립선 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 447

제442항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 유방암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 448

제442항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 폐암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 449

제442항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 450

제442항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 신장암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 451

제425항 내지 제428항 중 어느 한 항에 있어서, 추간판을 포함하는 추간판 영역에 상기 항체 또는 단편의 유효량을 제공하는 단계를 포함하는 신경근병증에 의한 또는 신경근병증이 없는 등 또는 목 통증을 치료하기 위해 사용되되, 상기 추간판은 퇴행성 추간판인 것인 방법.

청구항 452

제425항 내지 제428항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 비강내 투여를 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 453

제425항 내지 제428항 중 어느 한 항에 있어서, 피험체에서 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증 또는 성선 기능 저하증을 치료하거나 또는 예방하기 위해 사용되는 것인 방법.

청구항 454

제453항에 있어서, 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증은 하복부(골반) 통증; 하부 위장 통증; 방광통; 치골상 통증; 음경, 고환, 음낭 및 회음의 통증; 요도 통증; 성교통; 방광이 채워짐에 따라 증가될 수 있는 통증, 압박 또는 불편함; 배뇨 곤란 및 사정 통증을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 455

제367항 내지 제454항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합되고/되거나 상기 동일 또는 중첩되는 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하는 것인 방법.

청구항 456

제455항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 457

제456항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편인 것인 방법.

청구항 458

제457항에 있어서, 상기 Fab는 서열번호 1 및/또는 3; 서열번호 11 및/또는 13; 서열번호 21 및/또는 23; 서열번호 31 및/또는 33: 서열번호 41 및/또는 43; 서열번호 51 및/또는 53: 서열번호 61 및/또는 63: 서열번호 71 및/또는 73: 서열번호 81 및/또는 83: 서열번호 91 및/또는 93: 서열번호 101 및/또는 103: 서열번호 111 및/또는 113; 서열번호 121 및/또는 123; 서열번호 131 및/또는 133: 서열번호 141 및/또는 143: 서열번호 151 및/또는 153: 서열번호 161 및/또는 163: 서열번호 171 및/또는 173: 서열번호 181 및/또는 183: 서열번호 191 및/또는 193: 서열번호 51 및/또는 53; 서열번호 405 및/또는 406: 및 서열번호 407 및/또는 408의 서열을 포함하는 Fab 또는 앞서 언급한 가변 폴리펩타이드 중 어떤 것의 CDR을 함유하는 Fab인 것인 방법.

청구항 459

제367항 내지 제458항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 방법.

청구항 460

제367항 내지 제458항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라인

것인 방법.

청구항 461

통증 치료를 위한 의약의 제조를 위한 적어도 하나의 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편의 치료적 유효량의 용도 또는 시험관내 또는 생체내 NGF의 검출을 위한 진단 조성물의 제조를 위한 적어도 하나의 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편의 진단적 유효량의 용도로서, 상기 적어도 하나의 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 적어도 하나의 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편 또는 앞서 언급한 항체 중 어떤 것과 경쟁하고/하거나 앞서 언급한 항체 중 어떤 것과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편을 포함하는 것인 용도.

청구항 462

제461항에 있어서, 상기 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21 또는 키메라 또는 인간화된 변이체 또는 그의 단편인 것인 용도.

청구항 463

제461항에 있어서, 상기 항체는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 특이적으로 결합되고/되거나 상기 동일 또는 중첩되는 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하는 것인 용도.

청구항 464

제461항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 465

제464항에 있어서, 상기 단편은 서열번호 1 및/또는 3; 서열번호 11 및/또는 13; 서열번호 21 및/또는 23; 서열번호 31 및/또는 33: 서열번호 41 및/또는 43; 서열번호 51 및/또는 53: 서열번호 61 및/또는 63: 서열번호 71 및/또는 73: 서열번호 81 및/또는 83: 서열번호 91 및/또는 93: 서열번호 101 및/또는 103: 서열번호 111 및/또는 113; 서열번호 121 및/또는 123; 서열번호 131 및/또는 133: 서열번호 141 및/또는 143: 서열번호 151 및/또는 153: 서열번호 161 및/또는 163: 서열번호 171 및/또는 173: 서열번호 181 및/또는 183: 서열번호 191 및/또는 193: 서열번호 51 및/또는 53; 서열번호 405 및/또는 406: 및 서열번호 407 및/또는 408의 서열을 포함하는 Fab 단편인 것인 용도.

청구항 466

제461항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄의 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것인 용도.

청구항 467

제461항에 있어서, CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나, 또는 동일하지 않다면, CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각 CDR과 다른 것인 용도.

청구항 468

제461항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 용도.

청구항 469

제461항 내지 제468항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 비글라이코실화되고/되거나 상기 항체는 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 용도.

청구항 470

제461항 내지 제468항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라인 것인 용도.

청구항 471

제468항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 열거된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 용도.

청구항 472

제468항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 NGF 발현 인간 세포 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 용도.

청구항 473

제475항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 것인 용도.

청구항 474

제467항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 475

제474항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 용도.

청구항 476

제475항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 용도.

청구항 477

제475항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 용도.

청구항 478

제461항 내지 제477항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 함유된 것인 용도.

청구항 479

제461항 내지 제478항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 단편은 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 약제학적 조성물에 있는 것인 용도.

청구항 480

제479항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 동결건조된 것인 용도.

청구항 481

제478항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 하나 이상의 항-인간 NGF 항체를 포함하는 것인 용도.

(청구항 473)

제452항에 있어서, 상기 조성물을 정맥내 또는 피하 투여에 적합한 것인 용도.

청구항 482

적어도 하나의 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 통증을 치료하거나 또는 진통제 효과를 유발하는 방법으로서, 상기 항-NGF 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21 또는 앞서 언급한 항체 중 어떤 것과 경쟁하는 항체 또는 항체 단편, 및/또는 앞서 언급한 항체 중 어떤 것과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 483

제482항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제하는 것인 통증 치료 또는 진통제 효과 유발 방법.

청구항 484

제482항에 있어서, 상기 투여된 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제하고, NGF/TrkA 복합체 및/또는 NGF/p75 복합체에 추가로 결합되는 항-NGF 항체 또는 항체 단편인 것인 방법.

청구항 485

제482항에 있어서, 상기 항체 단편은 2가 또는 1가 항체 단편인 것인 방법.

청구항 486

제485항에 있어서, 상기 1가 작용제는 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 487

제484항 내지 제486항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체, 단편 또는 1가 작용제는 순환 시간에 영향을 미치도록 변형된 것인 방법.

청구항 488

제487항에 있어서, 상기 변형은 폴리에틸렌 글라이콜과 같은 수용성 폴리머의 첨가를 포함하는 것인 방법.

청구항 489

제484항에 있어서, 상기 통증은 수술 전 또는 수술 후와 관련된 통증 또는 근골격계에 대한 외상 또는 손상 또는 만성 내장통의 예방 또는 치료와 관련된 통증인 것인 방법.

청구항 490

제489항에 있어서, 상기 만성 내장통은 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염, 장기통 및 과민성 대장 증후군으로부터 선택된 생리적 장애에 기인하는 것인 방법.

청구항 491

제489항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 492

제489항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 열적으로-유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 493

제489항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및 열적으로-유발된 통증은 호전된 것인 방법.

청구항 494

제489항에 있어서, 상처 치유가 유의하게 억제되지 않는 것인 방법.

청구항 495

제492항에 있어서, 상기 통증은 암, 신경병증성 통증 및 신경인성 통증과 관련된 통증으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 496

제492항에 있어서, 상기 치료는 급성 통증 또는 만성 통증의 치료를 포함하는 것인 방법.

청구항 497

제492항에 있어서, 상기 통증은 두개안면 통증 또는 두통인 것인 방법.

청구항 498

제497항에 있어서, 상기 두개안면 통증 또는 두통은 턱관절 장애(TMJ), 편두통 또는 삼차 신경통에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 499

제492항에 있어서, 상기 치료된 통증은 급성 통증, 치통, 외상으로부터의 통증, 수술 통증, 절단 또는 농양으로부터 초래되는 통증, 작열통, 탈수질환, 삼차 신경통, 암, 만성 알코올 중독, 뇌졸중, 시상통증증후군, 당뇨병, 후천성 면역 결핍증("AIDS"), 독소, 화학치료, 일반적 두통, 편두통, 군발두통, 혼합된-혈관성 또는 비-혈관성 증후군, 긴장성 두통, 일반적 염증, 관절염, 류머티즘성 질병, 루푸스, 골관절염, 섬유근육통, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 염증성 눈 질환, 염증성 또는 불안정 방광 장애, 건선, 염증성 성분에 의한 피부 질환, 일광화상, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 교원성 혈관 질환, 만성 염증성 질환, 염증성 통증 및 관련된 통각과민 및 이질통, 신경병증성 통증 및 관련된 통각과민 또는 이질통, 당뇨병성 신경병증 통증, 작열통, 교감신경 유지통, 구심로 차단 증후군, 천식, 상피조직 손상 또는 기능 장애, 단순 포진, 호흡부, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역에서 내장 운동성의 장애, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역, 상처, 화상, 알레르기성 피부 반응, 소양증, 백반증, 일반적 위장 장애, 대장염, 위 궤양, 십이지장 궤양, 혈관운동성 또는 알레르기성 비염 또는 기관지 장애, 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염 또는 장기통인 것인 방법.

청구항 500

제492항에 있어서, 상기 투여는 두개안면 점막 투여, 비강내 투여, 경구 투여, 혀밑 투여, 결막 투여를 통해 달성되는 것인 방법.

청구항 501

제492항에 있어서, 적어도 하나의 NSAID의 투여를 더 포함하는 방법.

청구항 502

제501항에 있어서, 상기 NSAID는 이뷰프로펜, 나프록센, 나프로신, 다이클로페낙, 케토프로펜, 톨메틴, 설린닥, 메파남산, 메클로페남산, 다이플루니살, 플루페니살, 피록시캄, 슈독시캄, 아이속시캄, 셀렉콕십, 포페콕십, DUP-697, 플로설라이드, 멜록시캄, 6-메톡시-2-나프틸아세트산, MK-966, 나부메톤, 니메수리드, NS-398, SC-5766, SC-58215 및 T-614로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 503

제482항에 있어서, 뼈암 통증을 치료하기 위해 사용된 것인 방법.

청구항 504

제503항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈로부터 유래된 암으로부터 유래되거나 또는 상기 뼈암 통증은 미결정 조직으로부터 뼈로 전이된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 505

제503항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 골육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 506

제503항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 507

제503항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 전립선 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 508

제503항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 유방암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 509

제503항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 폐암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 510

제503항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 511

제503항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 신장암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 512

제482항에 있어서, 추간판을 포함하는 추간판 영역에 상기 항체 또는 단편의 유효량을 제공하는 단계를 포함하는 신경근병증에 의한 또는 신경근병증이 없는 등 또는 목 통증을 치료하기 위해 사용되되, 상기 추간판은 퇴행성 추간판인 것인 방법.

청구항 513

제482항에 있어서, 상기 항체는 정맥내, 피하 또는 비강내 투여를 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 514

제482항에 있어서, 피험체에서 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증 또는 성선 기능 저하증을 치료하거나 또는 예방하기 위해 사용되는 것인 방법.

청구항 515

제514항에 있어서, 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증은 하복부(골반) 통증; 하부 위장 통증; 방광통; 치골상 통증; 음경, 고환, 음낭 및 회음의 통증; 요도 통증; 성교통; 방광이 채워짐에 따라 증가될 수 있는 통증, 압박 또는 불편함; 배뇨 곤란 및 사정 통증을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 516

제482항에 있어서, 상기 항체는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 특이적으로 결합되는 것인 방법.

청구항 517

제482항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 518

제517항에 있어서, 상기 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402에서 선택된 것과 적어도 90% 동일한 V_H 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401에서 선택된 것과 적어도 90% 동일한 V_L 폴리펩타이드를 포함하는 Fab 단편인 것인 방법.

청구항 519

제517항에 있어서, 상기 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402에서 선택된 것과 적어도 95% 동일한 V_H 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401에서 선택된 것과 적어도 95% 동일한 V_L 폴리펩타이드를 포함하는 Fab 단편인 것인 방법.

청구항 520

제517항에 있어서, 상기 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402에서 선택된 것과 동일한 V_H 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401에서 선택된 것과 동일한 V_L 폴리펩타이드를 포함하는 Fab 단편인 것인 방법.

청구항 521

제482항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄 영역의 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것인 방법.

청구항 522

제521항에 있어서, 상기 단편의 CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나, 또는 동일하지 않다면, CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각 CDR과 다른 것인 방법.

청구항 523

제521항에 있어서, 상기 CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일한 것인 방법.

청구항 524

제521항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402에서 선택된 V_H 폴리펩타이드에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401에서 선택된 V_L 폴리펩타이드에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

청구항 525

제482항 내지 제524항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 비글라이코실화된 것인 방법.

청구항 526

제482항 내지 제525항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이

코실화를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 방법.

청구항 527

제4824항 내지 제525항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라인 것인 방법.

청구항 528

제527항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합으로부터 선택된 1가 작용제인 것인 방법.

청구항 529

제524항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 열거된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 530

제482항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 NGF 발현 인간 세포 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 방법.

청구항 531

제482항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편은 서열번호 1 및/또는 3; 서열번호 11 및/또는 13; 서열번호 21 및/또는 23; 서열번호 31 및/또는 33: 서열번호 41 및/또는 43; 서열번호 51 및/또는 53: 서열번호 61 및/또는 63: 서열번호 71 및/또는 73: 서열번호 81 및/또는 83: 서열번호 91 및/또는 93: 서열번호 101 및/또는 103: 서열번호 111 및/또는 113; 서열번호 121 및/또는 123; 서열번호 131 및/또는 133: 서열번호 141 및/또는 143: 서열번호 151 및/또는 153: 서열번호 161 및/또는 163: 서열번호 171 및/또는 173: 서열번호 181 및/또는 183: 서열번호 191 및/또는 193: 서열번호 51 및/또는 53; 서열번호 405 및/또는 406: 및 서열번호 407 및/또는 408의 서열을 포함하는 Fab인 것인 방법.

청구항 532

제482항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 것인 방법.

청구항 533

제482항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 534

제533항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 방법.

청구항 535

제534항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 방법.

청구항 536

제534항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 방법.

청구항 537

제482항에 있어서, 항-히스타민제, 항-염증제 또는 항생제로부터 선택된 다른 치료제 또는 섭생의 투여를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 538

제482항 내지 제537항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 또는 진단적 조성물에 함유된 것인 방법.

청구항 539

제538항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 540

제539항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 동결건조된 것인 방법.

청구항 541

제539항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 하나 이상의 항-인간 NGF 항체 또는 인간화된 또는 키메라 변이체 또는 그의 단편을 포함하는 것인 방법.

청구항 542

제482항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제하는 항체 또는 단편으로 이루어진 것인 방법.

청구항 543

제542항에 있어서, 상기 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21의 단편인 것인 방법.

청구항 544

제542항에 있어서, 상기 통증은 수술 전 또는 수술 후와 관련된 통증 또는 근골격계에 대한 외상 또는 손상 또는 만성 내장통의 예방 또는 치료와 관련된 통증인 것인 방법.

청구항 545

제544항에 있어서, 상기 만성 내장통은 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염, 장기통 및 과민성 대장 증후군으로부터 선택된 생리적 장애에 기인하는 것인 방법.

청구항 546

제544항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증 및 기계적으로 유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 547

제544항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 열적으로-유발된 통증이 호전된 것인 방법.

청구항 548

제542항에 있어서, 상기 수술 후 통증은 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및/또는 열적으로-유발된 통증을 포함하되, 상기 휴식중 통증, 기계적으로 유발된 통증 및/또는 열적으로-유발된 통증은 호전된 것인 방법.

청구항 549

제544항에 있어서, 상처 치유가 유의하게 억제되지 않는 것인 방법.

청구항 550

제482항에 있어서, 상기 통증은 암, 신경병증성 통증 및 신경인성 통증과 관련된 통증으로부터 선택된 것인 방

법.

청구항 551

제544항에 있어서, 상기 치료는 급성 통증 또는 만성 통증의 치료를 포함하는 것인 방법.

청구항 552

제544항에 있어서, 상기 통증은 두개안면 통증 또는 두통인 것인 방법.

청구항 553

제552항에 있어서, 상기 두개안면 통증 또는 두통은 턱관절 장애(TMJ), 편두통 또는 삼차 신경통에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 554

제482항에 있어서, 상기 치료된 통증은 급성 통증, 치통, 외상으로부터의 통증, 수술 통증, 절단 또는 농양으로부터 초래되는 통증, 작열통, 탈수질환, 삼차 신경통, 암, 만성 알코올 중독, 뇌졸중, 시상통증증후군, 당뇨병, 후천성 면역 결핍증("AIDS"), 독소, 화학치료, 일반적 두통, 편두통, 군발두통, 혼합된-혈관성 또는 비-혈관성 증후군, 긴장성 두통, 일반적 염증, 관절염, 류머티즘성 질병, 루푸스, 골관절염, 섬유근육통, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 염증성 눈 질환, 염증성 또는 불안정 방광 장애, 건선, 염증성 성분에 의한 피부 질환, 일광화상, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 교원성 혈관 질환, 만성 염증성 질환, 염증성 통증 및 관련된 통각과민 및 이질통, 신경병증성 통증 및 관련된 통각과민 또는 이질통, 당뇨병성 신경병증 통증, 작열통, 교감신경 유지통, 구심로 차단 증후군, 천식, 상피조직 손상 또는 기능 장애, 단순 포진, 호흡부, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역에서 내장 운동성의 장애, 상처, 화상, 알레르기성 피부 반응, 소양증, 백반증, 일반적 위장 장애, 대장염, 위 궤양, 십이지장 궤양, 혈관운동성 또는 알레르기성 비염 또는 기관지 장애, 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염 또는 장기통인 것인 방법.

청구항 555

제482항에 있어서, 상기 투여는 두개안면 점막 투여, 비강내 투여, 경구 투여, 혀밑 투여, 피하, 정맥내 또는 결막 투여를 통해 달성되는 것인 방법.

청구항 556

제1항 내지 제555항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 NSAID의 투여를 더 포함하는 방법.

청구항 557

제556항에 있어서, 상기 NSAID는 이뷰프로펜, 나프록센, 나프로신, 다이클로페낙, 케토프로펜, 톨메틴, 설린닥, 메파남산, 메클로페남산, 다이플루니살, 플루페니살, 피록시캄, 슈독시캄, 아이속시캄, 셀렉콕십, 포페콕십, DUP-697, 플로설라이드, 멜록시캄, 6-메톡시-2-나프틸아세트산, MK-966, 나부메톤, 니메수리드, NS-398, SC-5766, SC-58215 및 T-614로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 558

제1항 내지 제557항 중 어느 한 항에 있어서, 뼈암 통증을 치료하기 위해 사용된 것인 방법.

청구항 559

제558항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈로부터 유래된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 560

제559항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 골육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 561

제558항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 562

제558항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 전립선 암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 563

제558항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 유방암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 564

제558항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 폐암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 565

제558항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 육종으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 566

제558항에 있어서, 상기 뼈암 통증은 뼈에 전이된 신장암으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 567

제1항 내지 제566항 중 어느 한 항에 있어서, 추간판을 포함하는 추간판 영역에 상기 항체 또는 단편의 유효량을 제공하는 단계를 포함하는 신경근병증에 의한 또는 신경근병증이 없는 등 또는 목 통증을 치료하기 위해 사용되되, 상기 추간판은 퇴행성 추간판인 것인 방법.

청구항 568

제1항 내지 제567항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 정맥내 투여를 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 569

제1항 내지 제568항 중 어느 한 항에 있어서, 피험체에서 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증 또는 성선 기능 저하증을 치료하거나 또는 예방하기 위해 사용되는 것인 방법.

청구항 570

제569항에 있어서, 만성 전립선염 및/또는 만성 골반 통증 증후군과 관련된 통증은 하복부(골반) 통증; 하부 위장 통증; 방광통; 치골상 통증; 음경, 고환, 음낭 및 회음의 통증; 요도 통증; 성교통; 방광이 채워짐에 따라 증가될 수 있는 통증, 압박 또는 불편함; 배뇨 곤란 및 사정 통증을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 571

제1항 내지 제570항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합되고/되거나 상기 동일 또는 중첩되는 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하는 것인 방법.

청구항 572

제571항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 573

제572항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편인 것인 방법.

청구항 574

제573항에 있어서, 상기 Fab는 서열번호 1 및/또는 3; 서열번호 11 및/또는 13; 서열번호 21 및/또는 23; 서열번호 31 및/또는 33: 서열번호 41 및/또는 43; 서열번호 51 및/또는 53: 서열번호 61 및/또는 63: 서열번호 71 및/또는 73: 서열번호 81 및/또는 83: 서열번호 91 및/또는 93: 서열번호 101 및/또는 103: 서열번호 111 및/또

는 113; 서열번호 121 및/또는 123; 서열번호 131 및/또는 133: 서열번호 141 및/또는 143: 서열번호 151 및/또는 153: 서열번호 161 및/또는 163: 서열번호 171 및/또는 173: 서열번호 181 및/또는 183: 서열번호 191 및/또는 193: 서열번호 51 및/또는 53; 서열번호 405 및/또는 406: 및 서열번호 407 및/또는 408의 서열을 포함하는 Fab인 것인 방법.

청구항 575

제1항 내지 제574항 중 어느 한 항에 있어서, 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 방법.

청구항 576

제1항 내지 제575항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라인 것인 방법.

청구항 577

통증 치료를 위한 의약의 제조를 위한 적어도 하나의 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편의 치료적 유효량의 용도로서, 상기 적어도 하나의 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 적어도 하나의 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편 또는 앞서 언급한 항체 중 어떤 것과 경쟁하고/하거나 앞서 언급한 항체 중 어떤 것과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편을 포함하는 것인 용도.

청구항 578

제577항에 있어서, 상기 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21 또는 키메라 또는 인간화된 변이체 또는 그의 단편인 것인 용도.

청구항 579

제577항에 있어서, 상기 항체는 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 특이적으로 결합되고/되거나 상기 동일 또는 중첩되는 에피토프와의 결합에 대해 경쟁하는 것인 용도.

청구항 580

제577항에 있어서, 상기 단편은 Fab 단편, Fab' 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 581

제5802항에 있어서, 상기 단편은 서열번호 1 및/또는 3; 서열번호 11 및/또는 13; 서열번호 21 및/또는 23; 서열번호 31 및/또는 33: 서열번호 41 및/또는 43; 서열번호 51 및/또는 53; 서열번호 61 및/또는 63: 서열번호 71 및/또는 73; 서열번호 81 및/또는 83; 서열번호 91 및/또는 93: 서열번호 101 및/또는 103; 서열번호 111 및/또는 113; 서열번호 121 및/또는 123; 서열번호 131 및/또는 133: 서열번호 141 및/또는 143: 서열번호 151 및/또는 153: 서열번호 161 및/또는 163: 서열번호 171 및/또는 173: 서열번호 181 및/또는 183: 서열번호 191 및/또는 193: 서열번호 51 및/또는 53; 서열번호 405 및/또는 406: 및 서열번호 407 및/또는 408의 서열을 포함하는 Fab 단편인 것인 용도.

청구항 582

제577항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21에 함유된 것과 동일한 가변 경쇄 및 가변 중쇄 영역의 각각에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것인 용도.

청구항 583

제582항에 있어서, CDR 모두는 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17,

Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하거나, 또는 동일하지 않다면, CDR 중 하나 이상은 1 또는 2개 이하의 아미노산 잔기만큼 상기 항체 내 각 CDR과 다른 것인 용도.

청구항 584

제582항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편은 서열번호 3, 13, 23, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 서열번호 1, 11, 21, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 161, 171, 181, 191 또는 401로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 것인 용도.

청구항 585

제582항 내지 제584항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 비글라이코실화되고/되거나 상기 항체는 효과기 기능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경시키도록 변형된 Fc 영역을 함유하는 것인 용도.

청구항 586

제582항 내지 제595항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체는 인간, 인간화, 단일쇄 또는 키메라인 것인 용도.

청구항 587

제586항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 열거된 폴리펩타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 이상의 상동성을 갖는 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하는 것인 용도.

청구항 588

제586항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 NGF 발현 인간 세포 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합되는 것인 용도.

청구항 589

제588항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 것인 용도.

청구항 590

제577항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 효과기 모이어티를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 591

제590항에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 검출가능한 모이어티 또는 기능성 모이어티인 것인 용도.

청구항 592

제591항에 있어서, 상기 검출가능한 모이어티는 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질 또는 화학발광 물질인 것인 용도.

청구항 593

제591항에 있어서, 상기 기능성 모이어티는 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 또는 방사성 물질인 것인 용도.

청구항 594

제577항 내지 제593항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 함유된 것인 용도.

청구항 595

제594항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 하나의 안정제를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 596

제594항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 동결건조된 것인 용도.

청구항 597

제577항에 있어서, 상기 약제학적 또는 진단적 조성물은 Ab1, Ab2, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 하나 이상의 항-인간 NGF 항체를 포함하는 것인 용도.

청구항 598

제597항에 있어서, 상기 조성물은 정맥내 또는 피하 투여에 적합한 것인 용도.

청구항 599

제482항 내지 제598항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NGF 항체 또는 단편은 피하로 또는 정맥내로 투여된 것인 방법 또는 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 이 출원은 2010년 12월 1일 출원된 미국 가특허 출원 제61/418,832호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이 기초출원은 그의 전문이 본 명세서에 참조로서 포함된다. 추가로, 이 출원은 명세서 제67858-740003호(지정된 일련번호)(발명의 명칭: "METHODS OF PREVENTING OR TREATING PAIN USING ANTI-NGF ANTIBODIES THAT SELECTIVELY INHIBIT THE ASSOCIATION OF NGF WITH TRKA, WITHOUT AFFECTING THE ASSOCIATION OF NGF WITH P75"); 명세서 제67858-740004호(지정된 일련번호)(발명의 명칭: "METHODS OF PREVENTING INFLAMMATION AND TREATING PAIN USING ANTI-NGF COMPOSITIONS"); 명세서 제67858-740005호(지정된 일련번호)(발명의 명칭: "METHODS OF PREVENTING OR TREATING PAIN USING ANTI-NGF ANTIBODIES") 및 명세서 제67858-740006호(지정된 일련번호)(발명의 명칭: "NGF ANTIBODIES AND USE THEREOF")에 관한 것이며, 이들 모두는 알더 바이오파마슈티컬스(Alder Biopharmaceuticals)에게 부여되었고, 모두 2011년 12월 1일에 출원되었으며, 모두 전문이 참조로서 포함된다.

[0003] ***본 발명의 기술분야***

[0004] 본 발명은 인간 신경성장인자(Nerve Growth Factor, 이후에 "NGF")에 결합 특이성을 지니는 항체 및 그의 단편(Fab 단편을 포함)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 NGF와 관련된 질병 및 장애를 스크리닝하기 위한 방법 및 상기 항체 또는 그의 단편을 투여함으로써 NGF와 관련된 질병 및 장애를 예방하거나 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0005] 본 발명은 또한 인간 신경 성장인자(이후에 "NGF")에 결합 특이성을 지니는 1가 작용제(agent)(이하에 확인되는 Fab 단편 및 다른 1가 NGF 결합제를 포함) 및 개체의 통증 치료 방법에서 상기 1가 작용제 중 하나 이상을 사용하는 방법에 관한 것이되, 하나 이상의 1가 작용제의 투여 후 개체의 염증 반응의 실질적인 증가는 없다. 이들 1가 작용제는 선택적으로 폴리에틸렌 글라이콜(polyethylenes glycol, PEG) 또는 다른 수용성 폴리머 등의 첨가에 의하는 것과 같이 그의 순환 반감기를 연장시키기 위해 변형될 수 있다.

[0006] 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 선택적으로 억제하는 적어도 하나의 NGF 길항물질(antagonist) 화합물을 포함하는 항-통증 의약, 및 상기 NGF 길항물질 화합물, 예를 들어 개체에서 통증을 치료하기 위한 항체 및 그의 단편 중 하나 이상을 사용하는 방법에 관한 것이되, 바람직하게는, 이들 NGF 길항물질 화합물은 인간 신경 성장 인자(이후에 "NGF")에 결합 특이성을 지니는 항체 또는 그의 단편(이하에 확인되는 Fab 단편 및 다른 1가 NGF 결합제를 포함)을 포함할 것이다. 항체 및 단편이 예시되지만, 유사한 길항물질의 특성을 소유하는 적절한 결합 및/또는 기능적 분석을 사용하여 다른 NGF 길항물질, 예를 들어 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 선택적으로 억제하는 NGF 또는 TrkA, 소분자, 안티

센스 RNA 및 침묵 RNA 등의 폴리펩타이드 단편이 선택될 수 있다는 것이 예상된다. 이들 화합물, 예를 들어 항체 및 항체 단편은 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제와 함께 투여될 때 치료가 필요한 피험체에서 상이한 통증의 유형을 치료하거나 또는 방지하기 위한 단일용법(monotherapy)으로서 사용될 수 있다. 더 구체적으로는, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 1가 작용제를 포함하는 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편에 관한 것이다. 이들 항체 및 단편, 예를 들어 1가 작용제는 PEG 또는 다른 폴리머의 부착을 통해 또는 검출가능한 작용제 또는 기능성 작용제와 같은 다른 모이어티(moiety)의 부착에 의해 순환 반감기에 영향을 미치도록 변형될 수 있다. 이들 1가 작용제는, 예로서 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(small molecule immunopharmaceuticals, 소분자 면역약제), 카멜바디(camelbody), 나노바디(nanobody), IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합을 포함한다.

[0007] 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 선택적으로 억제하는 NGF 길항물질(antagonist) 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 통증을 치료하거나 또는 진통제 효과를 유발하는 신규한 방법에 관한 것이되, 바람직하게는, 이들 NGF 길항물질 화합물은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 선택적으로 억제하는 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편을 포함할 것이다. 본 발명은 추가로 p75와 NGF의 결합을 억제하고, TrkA와 NGF의 결합을 추가로 억제할 수 있는 제2 항-NGF 항체 또는 단편의 투여를 추가로 포함하는 통증 치료 방법을 선택적으로 포함한다.

배 경 기 술

[0008] 신경 성장 인자(NGF)(또한 베타 신경 성장 인자(베타-NGF)로서 알려짐)는 18개의 아미노산 신호 펩타이드의 절단 후 길이로 222개 아미노산의 성숙 단백질로서 생성된다. NGF를 암호화하는 유전자는 염색체 1p13.1 상에 위치된다. NGF의 생물학적으로 활성인 형태는 호모다이머화되고, 더 큰 복합체 내로 함입되는 분비된 단백질이다. NGF는 뉴로트로핀(neurotrophin: NT)의 구성원인데, 이는 뇌-유래 뉴로트로핀 인자(BDNF), NT-3 및 NT-4/5를 포함하는 구조적으로 관련된 단백질의 그룹이다(Wyman *et al.*, Gene Therapy (1999), 6:1648-1660). NT는 개입 뉴런에 의해 표적화되는 세포에 의해 생성되는 뉴런 및 신경 전달 물질 시스템의 구체적 유형의 생존을 지지한다. 상기와 동일. 기부 전뇌, 흑질(substantia nigra), 뇌줄기, 피질, 및 척수는 NGF에 증명된 반응성을 갖는 신경계 영역이다. 상기와 동일.

[0009] 모든 NT는 p75로서 확인되는 저-친화성 수용체에 결합된다. (Sarchielli *et al.*, Expert Rev. Neurotherapeutics (2004), 4(1):115-127). NGF는 고 친화성 뉴로트로핀 수용체 TrkA에 대해 선택적으로 결합하며, 고 친화성을 나타낸다. 상기와 동일. NGF는 근원성 분화 및 생체내 근육 회복에 필요한 발전적으로-조절된 신호처리 경로에서 저-친화성 수용체 p75를 통해 작용한다는 것이 최근에 입증되었다. (Deponti *et al.*, Mol. Biol. Cell (2009), 20:3620-3627).

[0010] NGF는 또한 성체 동물에서 통증-신호처리 시스템과 상호작용하는 것이 증명되었고, 국소적으로 또는 전신적으로 다수의 종에서 투여될 때 통각과민을 초래한다. (Sarchielli *et al.*, Expert Rev. Neurotherapeutics (2004), 4(1):115-127). NGF는 래트에서 CSF 내로 스며들 때 통증-유사 반응을 유발하는 것으로 나타났으며, 만성 통증을 유지하는 것으로 증명되었다. 더 나아가, NGF는 8시간 내지 12시간 후 발생되는 기계적 이질통의 발생 및 2차적 통증 반응에 기여한다는 것이 증명되었다. 상기와 동일.

[0011] 통증은 종종 어떤 마취제 또는 비스테로이드성 항염증약물(non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID)의 투여를 통해 처리될 수 있다. 그러나, 이들 처치의 투여는 어떤 부정적 결과의 대가로 생길 수 있다. NSAID는 신부전, 장출혈 및 간 기능이상을 야기할 가능성이 있다. 마취제는 메스꺼움, 구토, 손상된 정신적 기능 및 중독을 야기할 가능성이 있다. 따라서, 어떤 이들 부정적 결과를 회피하기 위하여 통증에 대한 대안의 치료를 확인하는 것은 바람직하다.

[0012] NGF는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 암, 신경병증 통증 및 신경성 통증과 관련된 통증과 같은 넓은 범위의 질병 및 장애와 관련된 통증을 포함하는 다수의 질병 및 장애에서 어떤 역할을 하는 것으로 믿어진다. 넓은 범위의 통증-관련 질병 및 장애에서 NGF의 인지된 관여 때문에, NGF와 관련된 질병 및 장애, 및 특히 통증과 관련된 것을 예방하거나 또는 치료하는데 유용한 조성물 및 방법에 대해 당업계에서 필요가 남아있다. 특히 바람직한 항-NGF 조성물은 환자에게 투여될 때 최소의 또는 최소화하는 부작용, 예컨대 염증을 지니는 것이다. 통증과 같은 NGF와 관련된 질병 또는 장애를 감소시키거나 또는 억제하는 조성물 또는 방법은 치료가 필요한 환자에게 유리하다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은 NGF에 대해 결합 특이성을 갖는 특이적 항체 및 그의 단편, 특히 원하는 에피토프 특이성, 고 친화성 또는 결합활성 및/또는 기능적 특성을 갖는 항체에 관한 것이다. 본 발명의 다른 실시형태는 본 명세서에 기재된 V_H, V_L 및 CDR 폴리펩타이드의 서열 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 본 명세서에 기재된 항체에 관한 것이다.

[0014] 본 발명의 바람직한 실시형태는 NGF에 결합할 수 있고/있거나 p75와 TrkA 수용체 둘 다에 NGF의 결합에 의해 매개된 생물학적 활성을 억제할 수 있는 키메라 또는 인간화된 항체 및 그의 단편(Fab 단편을 포함)에 관한 것이다. 본 발명의 다른 바람직한 실시형태는 NGF에 결합할 수 있고, TrkA 수용체에 NGF의 결합에 의해 매개되는 생물학적 활성을 선택적으로 억제할 수 있는 반면, p75 수용체에 NGF의 결합에 의해 매개되는 생물학적 활성을 상당하게 억제하지 않는 키메라 또는 인간화된 항체 및 그의 단편에 관한 것이다.

[0015] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에서, 전장 항체 및 그의 Fab 단편은 보행 분석(Gait analysis)(본 명세서의 실시예에 기재됨)에 의해 측정되는 바와 같이 뮤린 모델에서 생체내 통증을 유의하게 감소시킬 수 있다. 본 발명의 특히 바람직한 실시형태는 통증을 완화하거나 또는 치료하는 방법에서 Fab 항체 단편의 사용에 관한 것이다. 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에서, NGF에 대해 결합 특이성을 갖는 1가 작용제(예컨대 본 명세서에 기재된 저장 항체의 Fab 단편)은 개체에서 통증을 완화하거나 또는 치료하는데 유용한 한편, 보행 분석 후 생체내 뮤린 모델에서 증명되는 것과 동일한 농도로 투약된 전장 항체와 비교하여 염증을 실질적으로 증가시키지 않는다.

[0016] 본 발명의 다른 실시형태에서, NGF에 결합할 수 있는 키메라 또는 인간화된 항체 및 그의 단편(Fab 단편을 포함)은 TF1 세포 증식을 억제한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, NGF에 결합할 수 있는 키메라 또는 인간화된 항체 및 그의 단편(Fab 단편을 포함)은 PC-12 축삭생성(neurite outgrowth)을 억제한다.

[0017] 본 발명의 다른 실시형태에서 이들 항체 및 인간화된 버전은 토끼 면역 세포(B 림프구)로부터 유래될 수 있으며, 인간 생식계열 서열에 대한 그의 상동성(서열 동일성)을 기반으로 선택될 수 있다. 이들 항체는 서열 변형이 최소이거나 또는 전혀 필요하지 않을 수 있고, 이에 의해 인간화 후 기능적 특성의 보유를 용이하게 할 수 있다. 본 발명의 추가 실시형태는, 예를 들어 토끼 면역 세포로부터 유래된 V_H, V_L 및 CDR 폴리펩타이드를 포함하는 항-NGF 항체로부터의 단편 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드뿐만 아니라 NGF 및/또는 NGF/p75 및 NGF/TrkA 복합체에 결합할 수 있는 신규 항체 및 폴리펩타이드 조성물의 생성에서 이들 항체 단편 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 사용에 관한 것이다.

[0018] 본 발명은 또한 하나 이상의 기능적 또는 검출가능한 모이어티에 컨쥬게이트된 항-NGF 항체 및 그의 결합 단편의 컨쥬게이트를 고려한다. 본 발명은 또한 상기 키메라 또는 인간화된 항-NGF, 항-NGF/p75 복합체 또는 항-NGF/TrkA 복합체 항체 및 그의 결합 단편의 제조방법을 고려한다. 일 실시형태에서, 결합 단편은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR을 포함한다.

[0019] 본 발명의 실시형태는 NGF 또는 그의 비정상 발현과 관련된 질병 및 장애의 진단, 평가 및 치료를 위한 항-NGF 항체 및 그의 결합 단편의 사용에 관한 것이다. 본 발명은 또한 NGF 또는 그의 비정상 발현과 관련된 질병 및 장애의 진단, 평가 및 치료를 위한 항-NGF 항체의 단편의 사용을 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태는 재조합 숙주 세포에서 항-NGF 항체 또는 그의 단편의 생성에 관한 것이다. 예를 들어 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 식물 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아(*Pichia*)) 및 다른 효모 균주에 관한 것이다.

[0020] 본 발명은 또한 개체의 염증 반응을 실질적으로 증가시키지 않고 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 실시형태는 항체 및 그의 단편으로부터 유래되고, NGF에 결합 특이성을 지니는 항-인간 NGF 1가 작용제, 특히 원하는 에피토프 특이성, 고 친화성 또는 결합활성 및/또는 기능적 특성을 지니는 1가 작용제를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태는 본 명세서에 기재된 항체로부터 유래되고, NGF에 대해 결합 특이성을 지니며, 본 명세서에 기재된 V_H, V_L 및 CDR 폴리펩타이드의 서열을 포함하는 항-인간 NGF 1가 작용제, 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 이러한 1가 작용제는, 예를 들어 NGF에 결합하는, Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합을 포함한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 이들 1가 작용제는 NGF와 TrkA 및/또는 p75의 상호작용을 차단하거나 또는 억제할 것이다. 다른 실시형태에서, 이들 1가 작용제는 페길화(PEGylation)에 의해 또는 다른 수용성 폴리머에 부착에 의하는 것과 같이 순환 반감기를 변형시키기 위해 화학적으로 변형될 수 있다.

[0022] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 항-인간 NGF 1가 작용제, 예컨대 본 명세서에 기재된 항체의 Fab 단편은 보행 분석(본 명세서의 실시예에서 기재됨)에 의해 측정되는 바와 같이 뮤린 모델에서 생체내 통증을 유의하게 감소시킬 수 있다. 본 발명의 특히 바람직한 실시형태는 통증을 완화하거나 또는 치료하는 방법에서 항-인간 NGF 1가 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합의 사용에 관한 것이다. 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 지니는 1가 작용제(예컨대 본 명세서에 기재된 전장 항체의 Fab 단편 또는 대안적으로 NGF에 결합 특이성을 지니는 Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합)은 개체에서 통증을 완화하거나 또는 치료하는데 유용한 반면, 보행 분석 후 뮤린 모델에서 증명되는 바와 같이 동일 농도에서 투약된 전장 항체와 비교하여 염증을 실질적으로 증가시키지 않는다.

[0023] 본 발명의 다른 실시형태에서, 이들 1가 작용제는 그 자체가 토끼 면역 세포(B 림프구)로부터 유래되고, 선택적으로 인간 생식계열 서열에 대한 그의 상동성(서열 동일성)을 기반으로 선택된 및 모 항체 및 인간화된 버전으로부터 유래될 수 있다. 이들 모 항체는 서열 변형이 최소이거나 또는 전혀 필요하지 않을 수 있고, 이에 의해 인간화 후, 1가 작용제 공급원으로서 그의 사용전 기능적 특성의 보유를 용이하게 할 수 있다. 본 발명의 추가 실시형태는 신규한 1가 작용제의 생성에서 V_H, V_L 및 CDR 폴리펩타이드를 포함하는 항-인간 NGF 항체로부터 유래된, 예를 들어 토끼 면역 세포 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드로부터 유래된 항-인간 NGF 1가 작용제뿐만 아니라 이들 항체 및 그의 단편의 사용 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 NGF에 결합할 수 있고 개체에서 통증을 감소시킬 수 있는 한편, 상기 개체의 면역 반응을 실질적으로 증가시키지 않는 상기 1가 작용제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 주목한 바와 같이, 일부 실시형태에서 이들 1가 작용제는 TrkA 및/또는 p75와 NGF의 상호작용을 차단하거나 또는 억제할 것이다. 이들 1가 작용제는, 예로서 NGF에 대해 결합 특이성을 지니는 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합, 바람직하게는 본 명세서에 예시된 항체의 CDR을 함유하고/하거나 동일한 에피토프 특이성을 지니는 것을 포함한다.

[0024] 본 발명은 또한 하나 이상의 기능적 또는 검출가능한 모이어티, 예를 들어 1가 작용제의 다른 치료적 특성에 영향을 미치는 반감기 또는 작용제에 영향을 미치는 모이어티에 컨쥬게이트되는 1가 작용제의 컨쥬게이트를 고려한다. 본 발명은 또한 상기 키메라 또는 인간화된 항-NGF 1가 작용제의 제조 방법을 고려한다. 일 실시형태에서, 1가 작용제는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), MetMab 유사 항체 분자, 카멜바디, 나노바디 및 IgNAR을 포함한다. 본 발명의 실시형태는 NGF 또는 그의 비정상 발현과 관련된 질병 및 장애의 진단, 평가 및 치료를 위한 항-NGF 1가 작용제의 사용에 관한 것이다. 주목한 바와 같이, 일부 실시형태에서 이들 1가 작용제는 TrkA 및/또는 p75와 NGF의 상호작용을 차단하거나 또는 억제할 것이다.

[0025] 본 발명은 또한 NGF 또는 그의 비정상 발현과 관련된 질병 및 장애의 진단, 평가 및 치료를 위한 1가 작용제의 사용을 고려한다.

[0026] 본 발명은 또한 통증 치료에서 NGF에 대해 결합 특이성을 지니는 항체 및 그의 단편, 특히 원하는 에피토프 특이성, 고 친화성 또는 결합활성 및/또는 기능적 특성을 지니는 항체를 포함하는, 통증 치료 방법 및 그 용도를 위한 조성물에 관한 것이다. 더 구체적으로는, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 NGF 길항물질, 예를 들어 소분자, 폴리펩타이드, 핵산, 및 바람직하게는 항-인간 NGF 항체 또는 1가 및 2가 항체 단편을 포함하는 그의 단편에 관한 것이다. 이들 항체 및 단편, 예를 들어 1가 작용제는 PEG 또는 다른 폴리머의 부착을 통해 또는 검출가능한 작용제 또는 기능성 작용제와 같은 다른 모이어티의 부착에 의해 순환 반감기에 영향을 미치도록 변형될 수 있다. 이들 1가 작용제는, 예로서 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합을 포함한다.

[0027] 본 발명은 또한 통증 치료에서 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 및 그의 단편, 특히 원하는 에피토프 특이성, 고 친화성 또는 결합활성 및/또는 기능적 특성을 지니는 항체를 포함하는, 통증 치료 방법 및 그 용도를 위한 조성물에 관한 것이다. 더 구체적으로는, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결

합을 억제하는 NGF 길항물질, 예를 들어 소분자, 폴리펩타이드, 핵산, 및 바람직하게는 항-인간 NGF 항체 또는 1가 및 2가 항체 단편을 포함하는 그의 단편에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제하는 항-인간 NGF 항체 또는 그의 1가 및 2가 항체 단편을 포함하는 그의 단편을 포함하는, 통증 치료 방법 및 그 용도를 위한 조성물에 관한 것이다. 이들 항체 및 단편, 예를 들어 1가 작용제는 PEG 또는 다른 폴리머의 부착을 통해 또는 검출가능한 작용제 또는 기능성 작용제와 같은 다른 모이어티의 부착에 의해 순환 반감기에 영향을 미치도록 변형될 수 있다. 이들 1가 작용제는, 예로서 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합을 포함한다.

[0028] 본 발명은 특히, MetMab 분자와 유사한 NGF에 결합되는 1가 항체 분자를 포함한다. MetMab는 Met에 특이적인 1가 항체이다. (Met는 문헌[Park et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 84, 7479--(1987)]에 제시된 뉴클레오타이드 서열 또는 그의 단편뿐만 아니라, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 대립형질 변이체, 스플라이스 변이체, 유도적 변이체, 치환 변이체, 결실 변이체 및/또는 삽입 변이체, 융합 폴리펩타이드 및 종간 상동성을 포함하는 관련된 폴리펩타이드에 의해 암호화된 단백질이다). MetMab 항체는 OA-5d5(Genentech)를 포함하는 상이한 명칭에 의해 공지된 1가 항체이며, 또한 특히 원 암드(One Armed) 5d5, 5d5, MetMab, PRO143966으로 불린다. 구조 및 특성을 포함하는 항체 OA-5d5 및 그의 제조 및 사용 방법은 미국특허 공개 제2007/0092520호에 기재된다. 일 실시형태에서, 본 발명에 따른 항-NGF 항체는 Fc 영역에 연결된 단일 Fab 영역을 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 본 발명의 항체는 본 명세서에 기재된 경쇄 및 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 항체는 1가이며, 무결함 Fc 영역을 포함할 수 있다. 다른 이러한 실시형태에서, Fc 영역은 적어도 하나의 돌기(노브(knob)) 및 적어도 하나의 구멍(홀)을 포함할 수 있되, 예를 들어 WO 2005/063816호에 기재되는 바와 같이 돌기 및 구멍의 존재는 돌기를 포함하는 Fc 폴리펩타이드와 구멍을 포함하는 Fc 폴리펩타이드 사이의 복합체 형성을 향상시킨다. 일 실시형태에서, 본 발명 항체의 Fc 영역은 제1 및 제2 Fc 폴리펩타이드를 포함할 수 있되, 제1 및 제2 Fc 폴리펩타이드 각각은 야생형 인간 Fc에 대해 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, 구멍 돌연변이는 T366S, L368A 및/또는 Y407V이다. 다른 실시형태에서, 돌기 돌연변이는 T366W이다. 구체적 실시형태에서, 대상 발명에 따른 1가 항체는 WO2005/063816에 기재된 바와 같이 합성된 원-암드 항체를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 원-암드 항체는 WO2005/063816에 기재된 바와 같이 "노브" 및 "홀"을 구성하는 Fc 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 홀 돌연변이는 Fc 폴리펩타이드에서 T366A, L368A 및/또는 Y407V 중 하나 이상일 수 있고, 구멍 돌연변이는 T366W일 수 있다.

[0029] 본 발명은 또한 이하로 제한되는 것은 아니지만, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-NGF 항체를 포함하는, 본 명세서에 개시된 항체 또는 항체 단편으로서 NGF에 결합을 위한 항-NGF 항체와 경쟁하고/하거나 해당 NGF 에피토프와 결합하는 항-인간 NGF 1가 작용제에 관한 것이다.

[0030] 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 NGF 길항물질, 예를 들어 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 통증을 치료하거나 또는 진통제 효과를 유발하는 신규한 방법에 관한 것이다. 대상 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 다수의 신규한 항-인간 NGF 항체 및 그의 단편을 제공한다. 이들 항체 및 단편은 단일용법으로서 사용될 수 있거나 또는 p75와 NGF의 상호작용을 억제하는 것을 포함하는 다른 진통제 및 다른 항-NGF 항체 및 항체 단편을 포함하는 다른 활성제와 함께 사용될 수 있다.

[0031] 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-인간 NGF 항체 또는 2가 및 1가 단편을 포함하는 그의 단편, 예컨대 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디 및 IgNAR을 생성하고, 확인하며 단리시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 다른 실시형태는 p75와 결합하지 않고, TrkA와 NGF의 결합을 선택적으로 억제함으로써 통증을 치료하거나 또는 예방하는 본 명세서에 기재된 V_H, V_L 및 CDR 폴리펩타이드의 서열을 포함하는 본 명세서에 기재된 항체 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 사용 방법에 관한 것이다. 이 발명은 통증을 관리하기에 치료적으로 유용한 신규한 인간 단클론성 항체 및 그의 단편 및 컨쥬게이트를 제공한다.

[0032] 본 발명은 특히 2가지 유형의 신규한 항체 및 항체 단편, p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 제1 유형; 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하며, p75와 NGF의 결합을 추가로 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 제2 유형을 제공한다. 항체와 항체 단편의 이들 유형은 둘 다, 예를 들어 암, 편두통, 수술 전 또는 후 관련 통증 및 다른 통증 관련 질환과 관련된 통증을 치

료하거나 또는 예방하는데 유용하다. 바람직하게는, 단클론성 항체 또는 단편은 NGF의 생물학적 활성을 중화하는 인간 또는 인간화된 단클론성 항체 또는 그의 단편 또는 컨쥬게이트이며, NGF-매개 통증 반응, 즉 TrkA 경로를 수반하는 것의 효과를 호전시키기에 유용하다.

[0033] 일 양태에서, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 항체 또는 항체 단편 또는 다른 NGF 길항물질을 투여함으로써 수술 후 통증(상호호환적으로 "절개 후" 또는 "외상 후 통증"으로 언급됨)을 예방하거나 또는 치료하기 위한 방법을 특징으로 하며, 다른 양태에서, TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)와 결합하는 NGF 길항물질(본 발명에 따른 항-NGF 항체 또는 단편)을 사용하는 유사한 방법이 제공된다. 이는 수술로부터 또는 절개 또는 외상의 상처로부터의 통증을 포함하는 수술후 통증으로부터 초래되는 통증을 억제하거나 또는 차단하는 것을 포함한다. 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에서 논의하는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여가능할 수 있다.

[0034] 다른 양태에서, 본 발명은 수술후 통증의 발생정도를 감소시키고, 수술후 통증을 호전시키며, 수술후 통증을 완화시키며; 및/또는 개체에서 수술후 통증의 발생 또는 진행을 지연시키기 위한 방법을 제공하되, 상기 방법은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 항-NGF 항체 또는 항체 단편 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하며, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 함유하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이들 항체 및 단편, 예를 들어 1가 작용제는 PEG 또는 다른 폴리머의 부착을 통해 또는 검출가능한 작용제 또는 기능성 작용제와 같은 다른 모이어티의 부착에 의해 순환 반감기에 영향을 미치도록 변형될 수 있다. 이들 1가 작용제는, 예로서 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합을 포함한다. 이하에 나타내는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여가능할 수 있다.

[0035] 다른 양태에서, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 항-NGF 항체 또는 항체 단편 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 통증 역치를 증가시키기 위한 방법을 제공한다. 추가로 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의되는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생, 바람직하게는 피하 또는 정맥내 또는 비강내 또는 경피에 의해 투여가능할 수 있다.

[0036] 다른 양태에서, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 항-NGF 항체 또는 항체 단편 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 수술 및/또는 손상-유발된 외상성 상처를 향상시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 휴식중 통증은 억제되고, 호전되고/되거나 예방되며, 일부 실시형태에서, 기계적으로 유발된 통증(움직임으로부터 초래된 통증을 포함)이 억제되고, 호전되고/되거나 예방되며, 일부 실시형태에서, 열적으로-유발된 통증이 억제되고, 호전되고/되거나 예방

된다. 일부 실시형태에서, 기계적으로 유발된 통증은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 항-NGF 항체 또는 단편 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편을 투여하는 단계에 의해 억제되고, 호전되고/되거나 예방된다. 일부 실시형태에서, 남아있는 통증은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 항-NGF 항체 또는 단편 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편을 투여하는 단계에 의해 억제되고, 호전되고/되거나 예방된다. 일부 실시형태에서, 열적으로-유발된 통증은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 항-NGF 항체 또는 단편 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편을 투여하는 단계에 의해 억제되고, 호전되고/되거나 예방된다. 일부 실시형태에서, 이질통(즉, 정상적으로 유해하지 않은 자극에 대해 증가된 반응(즉, 증가된 유해한 감각))은 억제되며, 호전되고/되거나 예방되고, 및/또는 통각과민(즉, 정상적으로 유해한 또는 불쾌한 자극에 대해 증가된 반응)은 억제되며, 호전되고/되거나 예방된다. 또한 추가 실시형태에서, 이질통 및/또는 통각과민은 천연 또는 남아있는 통증에서 열적 또는 기계적(촉각)이다. 일부 실시형태에서, 통증은 만성 통증이다. 다른 실시형태에서, 통증은 절개, 상처 또는 외상의 부위 및/또는 근위, 절개, 상처 및/또는 외상의 부위에서 또는 근처에 관련된다. 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 적어도 하나의 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 항체 또는 항체 단편 또는 TrkA와 NGF 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의되는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여될 수 있다.

[0037] 본 발명의 다른 양태는 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 선택적으로 억제하여 만성 내장통에 걸린 환자에게 경감을 유발하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 항체 또는 항체 단편 또는 NGF 또는 TrkA 또는 핵산의 단편과 같은 다른 폴리펩타이드의 능력을 사용하는 것 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 사용에 의해 이루어진다. 본 발명에 따른 대상 NGF 길항물질, 예를 들어 항체 또는 항체 단편은 만성 통증의 경우에 내장 기능성 장애의 병태생리에서 제시되는 내장 과민증을 억제하거나 또는 차단할 수 있다. 본 명세서에서, 만성 내장 기능성 장애라는 표현은 예로서 명칭 장기통으로도 알려진 신경 기원을 갖는 내장의 민감도의 장애를 포함하는 것으로 이해된다. 내장은 소화, 호흡 및 비뇨 생식기 기관 및 내분비계뿐만 아니라 비장, 심장 및 대혈관을 포함한다. 의학적 관점으로부터, 만성 장기통은 외부의 기계적 자극에 반응되는 정상 역치와 비교하여 저하된 통증에 대한 민감도의 역치를 특징으로 한다. 만성 내장통은 추가로 기능성 장애에 부수적으로 따르는 염증 상황이 없는 것을 특징으로 한다. 더 구체적으로는, 만성 내장통은 다음의 만성 장애: 만성 소화불량, 검출가능한 기관의 병변의 부재 시 발생하고 다른 질병 또는 장애의 증상이 있을 수 있는 기능성 소화 장애; 월경과 관련된 통증을 특징으로 하는 만성 월경통; 급속한 체중 손실, 무력증, 췌장 지점의 통증을 특징으로 하는 만성 췌장염, 쓸개의 팽창에 의한 황달 및 유전적 만성 췌장염을 포함하는 췌장 부전증에 기인하는 소화 장애, 비정상 및 상습적 통증 공격에 의해 어린이로부터 그 자체가 나타나고, 성인에서 췌장의 부전뿐만 아니라 석회화의 징후를 특징으로 하는 우세한 상염색체로 전염된 질병; 산성의 위 내용물이 식도 내로 복귀를 특징으로 하고 일반적으로 식사 후 때때로 산성 역류를 수반하는 상승적인 흉부 작열감을 야기하는 만성 위식도 역류; 어떤 생화학적 및 조직학적 변형이 없는 복통 및 설사 및/또는 변비를 특징으로 하는 비염증성 만성 질병인 IBS(과민성 대장 증후군)을 포함한다. 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 적어도 하나의 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 항체 또는 항체 단편 또는 TrkA와 NGF 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의하는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여될 수 있다.

[0038] 만성 내장통, 특히 위장통은 환자에서 또는 동물에서 다양한 외부 자극의 비정상적 인식을 특징으로 한다. 외부

자극의 이런 비정상적 인식은 대조 피험체와 비교하여, 이들 외부 자극에 대한 환자의 또는 동물의 민감성 역치의 감소로서 정의될 수 있다. 정상 조건 하에 통증이 없는 자극이 통증이 있는 것으로 인식되며, 민감성 역치의 감소에 대응하는 생리 병리학적 조건은 이질통으로 불린다. 만성 내장통에 걸린 피험체에 본 발명에 따른 항체 또는 항체 단편의 투여는 대조군의 건강한 피험체에서 관찰되는 것과 비슷한 민감성 역치로 복귀와 함께 외부 자극에 대해 이 피험체의 민감성 역치의 저하를 없앨 수 있다. 본 발명에 따른 대상 항체 또는 단편은 만성 내장통의 예방 또는 치료를 위해 의도되는 의약의 제조를 위해 사용될 수 있다.

[0039] 다른 실시형태에서, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 적어도 하나의 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 항-NGF 항체 또는 항체 단편의 유효량과 함께 또는 TrkA와 NGF 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량과 함께 오피오이드 진통제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 오피오이드 진통제 통증 치료를 향상시키기 위한 방법을 제공한다. 본 명세서에서 사용되는 함께 투여는 동시 투여 및/또는 상이한 시간에 투여를 포함한다. 함께 투여는 또한 공동-조제물(즉, 본 발명에 따른 NGF 항체 또는 단편 및 오피오이드 진통제가 동일 조성물 내 존재함(조합됨))로서 투여 및/또는 별개의 조성물로서 투여를 포함한다.

[0040] 본 명세서에 사용되는, "함께 투여"는 임의의 환경을 포함하는 것을 의미하되, p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 NGF 항체 또는 단편 또는 TrkA와 NGF 결합을 억제하고, 또한 p75 및 다른 활성제, 예를 들어 다른 진통제 또는 생물제학적 작용제와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편이 개체에게 유효량으로 투여된다. 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편 또는 TrkA와 NGF 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의하는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여될 수 있다.

[0041] 본 발명의 다른 실시형태에서, 키메라 또는 인간화된 항체 및 그의 단편(Fab 단편을 포함)은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 NGF에 결합될 수 있고 또는 TrkA와 NGF 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하며, 또한 TF1 세포 증식을 추가로 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편이 제공된다.

[0042] 본 발명의 다른 실시형태에서, p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하며, PC12 축삭생성을 억제하는 NGF에 결합될 수 있는 키메라 또는 인간화된 항체 및 그의 단편(Fab 단편을 포함)이 제공된다. 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 NGF에 결합될 수 있는 상기 키메라 또는 인간화된 항체 및 그의 단편(Fab 단편을 포함) 또는 TrkA와 NGF 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하며, TF1 세포 증식을 억제하는 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의하는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여될 수 있다.

[0043] 본 발명의 다른 실시형태에서 이들 항체 및 인간화된 버전은 토끼 면역 세포(B 림프구)로부터 유래될 수 있고, 인간 생식계열 서열에 대한 그의 상동성(서열 동일성)을 기반으로 선택될 수 있다. 이들 항체는 서열 변형이 최소이거나 또는 전혀 필요하지 않을 수 있고, 이에 의해 인간화 후 기능적 특성의 보유를 용이하게 할 수 있다. 본 발명의 추가 실시형태는 V_H, V_L 및 CDR 폴리펩타이드를 포함하는, 예를 들어 토끼 면역 세포로부터 유래된 항-NGF 항체로부터의 단편 및 이를 암호화하는 폴리펩타이드뿐만 아니라 NGF 및/또는 NGF/p75 및 NGF/TrkA 복합체에 결합될 수 있는 신규 항체 및 폴리펩타이드 조성물의 생성에서 이들 항체 단편 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0044] 본 발명은 또한 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 하나 이상의 기능적 또는 검출가능한 모이어티에 컨쥬게이트되는 신경 성장 인자에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 항-NGF 항체 및 그의 결합 단편의 컨쥬게이트를 고려한다. 추가로, 이들 화합물은 생체내 반감기에 영향을

미치거나 또는 원하는 세포에 대한 표적화를 촉진하는 모이어티에 부착될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 키메라 또는 인간화된 항-NGF, 항-NGF/p75 복합체 또는 항-NGF/TrkA 복합체 항체 및 그의 결합 단편의 제조방법을 고려한다. 일 실시형태에서, 결합 단편은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, MetMab 유사 1가 항체 단편 및 IgNAR을 포함한다. 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자에 결합되는 항-NGF 항체 및 그의 결합 단편의 상기 컨쥬게이트, 또는 TrkA와 NGF 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하며, 하나 이상의 기능적 또는 검출가능한 모이어티에 컨쥬게이트된 신경 성장 인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0045] 본 발명의 실시형태는 NGF 또는 그의 비정상 발현와 관련된 질병 및 장애, 특히 통증 관련 장애의 진단, 평가 및 치료를 위한, p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 항-NGF 항체 및 그의 결합 단편의 사용에 관한 것이다. 본 발명은 또한 NGF 또는 그의 비정상 발현과 관련된 질병 및 장애의 진단, 평가 및 치료를 위해, p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체의 단편의 사용을 고려한다. 다른 본 발명의 실시형태는 항-NGF 항체 또는 그의 단편 및 상기 항체 또는 단편을 암호화하는 핵산의 생성에 관한 것이되, 항체 또는 단편은 재조합 숙주 세포, 예를 들어 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포 또는 숙주 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 숙주 균주에서 이들 세포의 발현에 의해 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제한다. 추가로, 본 발명은 상기 방법에서 사용을 위한 약제학적으로 허용가능한 조성물을 제공한다.

[0046] 본 명세서에서 추가로 논의되는 바와 같이, 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 항-NGF 항체 또는 단편 및 다른 활성제, 예를 들어 오피오이드 진통제가 상이한 투약 빈도 및/또는 간격으로 투여될 수 있다는 것이 이해된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 항-NGF 항체 또는 단편은 매주 투여될 수 있는 반면, 오피오이드 진통제는 더 빈번하게 투여될 수 있다. NGF 항체 또는 단편 및 오피오이드 진통제가 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다는 것, 및 상이한 투약 섭생이 투여(들)의 과정에 걸쳐 변할 수 있다는 것이 이해된다. 투여는 통증의 개시 전일 수 있다.

[0047] 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 통증 발생을 감소시키고, 통증을 호전시키며, 통증을 완화하고; 및/또는 통증의 발생 또는 진행을 지연시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 NGF 항체 또는 단편 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량과 함께 오피오이드 진통제의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 방법은 오피오이드 진통제의 사용이 일반적으로 처방되는 경우의 통증을 포함하는 임의의 병인, 예를 들어, 췌장염, 신장결석, 두통, 월경통, 근골격 통증(예를 들어, 등 아래 부분 통증), 염좌, 내장통, 난포낭종, 전립선염, 방광염, 화학적 또는 열적 화상 또는 암(예컨대 뼈에 전이된 전립선암, 뼈에 전이된 유방암, 뼈에 전이된 폐암, 췌장암)의 임의의 통증을 치료하거나 또는 예방하는데 적합하다. 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자에 결합되는 본 발명의 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의하는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여될 수 있다.

[0048] 다른 양태에서, 본 발명은 효과적인 통증 경감을 제공하기 위하여 다른 활성제, 예를 들어 NSAID와 함께 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 항-NGF 항체 또는 단편의 양을 투여하는 단계를 포함하는, 통증을 치료하기 위한(또는 다른 실시형태에서 예방하기 위한) 방법을 특징으로 한다. 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자에 결합되는 본 발명의 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의하는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여될 수 있다.

[0049] 다른 양태에서, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 항-항-NGF 항체 또는 항체 단편, 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편, 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량과 함께 NSAID의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 NSAID 통증 치료를 향상시키는 방법을 제공한다. 본 명세서에 사용되는 함께 투여는 동시 투여 및/또는 상이한 시간에 투여를 포함한다. 함께 투여는 또한 공동-조제물(즉, NGF 항체 및 NSAID가 동일 조성물 내 존재함(조합됨))로서 투여 및/또는 별개의 조성물로서 투여를 포함한다. 본 명세서에 사용되는, "함께 투여"는 임의의 상황을 포함하는 것을 의미하되, NSAID 및 항-NGF 항체는 개체에게 유효량으로 투여된다. 본 명세서에서 추가로 논의되는 바와 같이, NGF 항체 또는 단편 및 NSAID는 상이한 투약 빈도 및/또는 간격으로 투여될 수 있다는 것이 이해된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 항-NGF 항체는 매주 투여될 수 있는 반면, NSAID는 더 빈번하게 투여될 수 있다. NGF 항체 및 NSAID는 동일 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다는 것 및 상이한 투약 섭생은 투여(들) 과정에 걸쳐 변화될 수 있다는 것이 이해된다. 투여는 통증의 개시 전일 수 있다. 추가로, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명의 NGF에 특이적인 항체 또는 항체 단편, 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료에 대해 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의하는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여될 수 있다.

[0050] 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 통증의 발생을 감소시키고, 통증을 호전시키며, 통증을 완화하고/하거나 통증의 발생 또는 진행을 지연시키는 방법을 제공하되, 상기 방법은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 NGF 항체 또는 항체 단편, 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 방법은 NSAID의 사용이 일반적으로 처방되는 경우 통증을 포함하는 임의의 병인의 임의의 통증을 치료하거나 또는 예방하는데 적합하다. 일부 실시형태에서, 통증은 수술후 통증이다. 일부 실시형태에서, 통증은 화상과 관련된 통증이다. 다른 실시형태에서, 통증은 류마티스 관절염과 관련된 통증이다. 다른 실시형태에서, 통증은 골관절염과 관련된 통증이다.

[0051] 추가로 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 항체 또는 항체 단편, 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료를 위한 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의하는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여될 수 있다.

[0052] 다른 양태에서, 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 항체 또는 항체 단편, 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편을 투여함으로써 뼈 전이와 관련된 암 통증(또한 "뼈 전이 통증"으로 지칭됨)을 포함하는 뼈 암 통증을 예방하거나 또는 치료하기 위한 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 NGF 항체 또는 단편은 오피오이드 진통제와 공동투여된다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 NGF 항체 또는 항체 단편은 NSAID와 공동투여된다. 일부 실시형태에서, NGF 길항물질은 오피오이드 진통제 및 NSAID와 공동투여된다. 일부 실시형태에서, NGF 길항물질은 오피오이드 진통제와 공동투여되지 않는다. 일부 실시형태에서, NGF 길항물질은 NSAID와 공동투여되지 않는다. 추가로 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편, 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료를 위한 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의하는 바와 같이, 이

들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여될 수 있다.

[0053] 다른 양태에서, 본 발명은 개체에서 뼈 전이와 관련된 암 통증을 포함하는 뼈 암 통증의 발생을 감소시키고, 뼈 전이와 관련된 암 통증을 포함하는 뼈 암 통증을 호전시키며, 뼈 전이와 관련된 암 통증을 포함하는 뼈 암 통증을 완화하고; 및/또는 뼈 전이와 관련된 암 통증을 포함하는 뼈 암 통증의 발생 또는 진행을 지연시키기 위한 방법을 제공하되, 상기 방법은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 NGF 항체 또는 단편, 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 NGF 항체 또는 단편은 오피오이드 진통제와 공동투여된다. 일부 실시형태에서, the NGF 항체 또는 단편은 NSAID와 공동투여된다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 NGF 항체 또는 단편은 오피오이드 진통제 및 NSAID와 공동투여된다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 NGF 항체 또는 단편은 오피오이드 진통제와 공동투여되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 NGF 항체 또는 단편은 NSAID와 공동투여되지 않는다. 추가로 본 발명은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 본 발명에 따른 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편의 유효량을 포함하는, 바람직하게는 인간 치료를 위한 상기 통증 적응증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 사용에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 이하에 논의하는 바와 같이, 이들 조성물은 상이한 경로 및 투약량 섭생에 의해 투여될 수 있다.

[0054] 또한 이러한 NGF 항체 및 단편을 암호화하는 핵산을 함유하는 벡터, 및 이들 핵산을 발현시키고, 본 발명의 단클론성 항체 및 단편을 배지 내로 분비시키는 예컨대 박테리아, 효모, 포유류, 곤충, 또는 조류 세포를 함유하는 세포가 제공된다. 통증을 치료하고 관리하기 위한 이들의 용도에 추가로, 본 발명의 항체 및 항체 단편 및 다른 NGF 길항물질은 p75와 NGF의 결합을 상당하게 억제하지 않고 TrkA와 NGF의 결합을 억제하며 NGF 길항물질, 예를 들어 신경성장인자(NGF)에 결합되는 항체 또는 항체 단편 또는 다른 화합물, 또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, p75와 NGF의 결합을 추가로 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 항체의 사용과 연루되는 신경병증성 및 염증성 통증-관련 반응을 치료하는데 유용하다.

[0055] 본 출원은 TrkA와 NGF의 결합뿐만 아니라 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합된 단클론성 항체 및 단편, 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75에 NGF의 결합을 억제하는 NGF에 특이적인 항체 또는 항체 단편에 관한 것이되, 항체 및 단편은 또한 통증 장애뿐만 아니라 염증과 같은 다른 장애를 치료하거나 또는 예방하는 것에서 유용하다. 이들 항체 및 단편, 예를 들어 1가 또는 2가 작용제는 예컨대 PEG 또는 다른 폴리머의 부착을 통해 또는 검출가능한 작용제 또는 기능성 작용제와 같은 다른 모이어티의 부착에 의해 순환 반감기에 영향을 미치도록 변형될 수 있다. 이들 1가 작용제는, 예로서 Fab, Fab', Fv, scFv 단편, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, MetMab와 유사한 1가 항체 분자, 또는 이들의 하나 이상의 조합을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0056] 도 1 전장 항체 Ab1에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 2 전장 항체 Ab2에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 3 전장 항체 Ab3에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 4는 전장 항체 Ab4에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 5는 전장 항체 Ab5에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 6 전장 항체 Ab6에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 7 전장 항체 Ab7에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 8 전장 항체 Ab8에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 9 전장 항체 Ab9에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 10 전장 항체 Ab10에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 11 전장 항체 Ab11에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 12 전장 항체 Ab12에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 13 전장 항체 Ab13에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 14 전장 항체 Ab14에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 15 전장 항체 Ab15에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 16 전장 항체 Ab16에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 17 전장 항체 Ab17에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 18 전장 항체 Ab18에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 19 전장 항체 Ab19에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 20 전장 항체 Ab20에 대응하는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 21은 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*)에서 발현에 의해 생성된 전장 항체 Ab21에 대응되는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 22는 Fab1의 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 23은 Fab2의 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 서열을 도시한 도면.

도 24는 항체 Ab1 및 Ab2에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 25는 항체 Ab3에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 26은 항체 Ab4에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 27은 항체 Ab5 및 Ab6에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 28은 Fab1에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 29는 Fab2에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 30은 항체 Ab7 및 Ab8에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 31은 항체 Ab9 및 Ab10에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 32는 항체 Ab11에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 33은 항체 Ab12에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 34는 항체 Ab13에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 35는 항체 Ab14에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 36은 항체 Ab15에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 37은 항체 Ab16에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 38은 항체 Ab17 및 Ab18에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 39는 항체 Ab19에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 40은 항체 Ab20에 대해 이하에 기재하는 프로토콜 후 얻은 NGF ELISA 결합 데이터를 도시한 도면.

도 41은 항체 Ab1 및 Ab2에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 42는 항체 Ab3 및 Ab4에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 43은 항체 Ab5 및 Ab6에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 44는 Fab1 및 Fab2 항체 단편에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 45는 항체 Ab7 및 Ab8에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 46은 항체 Ab9 및 Ab10에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 47은 항체 Ab11 및 Ab12에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 48은 항체 Ab13 및 Ab14에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 49는 항체 Ab15에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 50은 항체 Ab16에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 51은 항체 Ab17 및 Ab18에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 52는 항체 Ab19 및 Ab20에 대해 실시예 1 후에 얻은 TF1 세포 증식 데이터를 도시한 도면.

도 53은 항체 Ab3 및 Ab4에 대해 실시예 5 후에 얻은 NGF-p75 상호작용 데이터의 억제를 도시한 도면. 항체 Ab3 및 Ab4는 NGF과 p75의 상호작용을 억제하는 능력을 보여주지 않는다.

도 54는 항체 Ab15 및 Ab16에 대해 실시예 5 후에 얻은 NGF-p75 상호작용 데이터의 억제를 도시한 도면. 항체 Ab15 및 Ab16는 NGF과 p75의 상호작용을 억제하는 능력을 보여주지 않는다.

도 55는 항체 Ab5에 대해 실시예 5 후에 얻은 NGF-p75 상호작용 데이터의 억제를 도시한 도면. 항체 Ab5는 NGF과 p75의 상호작용을 억제하는 능력을 보여준다.

도 56은 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab1의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 57은 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab2의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 58은 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab3의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면. 결과는 또한 동일 농도의 항체에서 PC-12 축삭생성의 억제가 상이한 NGF 결합 선택성을 나타내는 항-NGF 항체(즉, TrkA와 p75 둘 다와 NGF의 상호작용을 억제하는 것)에 의해 보이는 것 미만이라는 것을 보여준다.

도 59는 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab5의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 60은 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab6의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 61은 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab7의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 62는 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab8의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 63은 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab9의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 64는 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab10의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 65는 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab11의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 66은 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab13의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 67은 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab17의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 68은 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab18의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 69는 실시예 6 후에 얻은 항체 Ab19의 농도를 증가시키는 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면.

도 70은 실시예 7 후의 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab2, Ab6 및 Ab8의 투여 후 보행 분석에 의해 평가되는 통증의 통계적으로 유의한 감소를 도시한 도면.

도 71은 실시예 7 후의 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab6 및 Fab1의 투여 후 보행 분석에 의해 평가되는 통증의 통계적으로 유의한 감소를 도시한 도면.

도 72는 실시예 7 후의 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab3의 투여 후 보행 분석에 의해 평가되는 통증의 통계적으로 유의한 감소를 도시한 도면.

도 73은 실시예 7 후의 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab6 및 항체 Ab21의 투여 후 보행 분석에 의해 평가되는 통증의 통계적으로 유의한 감소를 도시한 도면.

도 74는 실시예 8 후의 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab2, Ab6 및 Ab8 각각의 투여 후 염증 증가를 도시한 도면.

도 75는 대조군에 대한 염증 결과와 비교할 때, Fab1 항체 단편의 투여 후 염증의 유의한 증가가 없음을 도시한

도면. 대조적으로, 실시예 8 후 대조군에 대한 염증 결과와 비교할 때, 항체 Ab6의 투여는 증가된 염증을 초래한다.

도 76은 실시예 8 후 대조군에 대한 염증 결과와 비교할 때, 항체 Ab3의 투여 후 염증의 증가를 도시한 도면.

도 77은 또한 실시예 8 후 대조군에 대한 염증 결과와 비교할 때, 항체 Ab6 및 항체 Ab21의 투여 후 염증 증가를 도시한 도면.

도 78은 또한 실시예 6 후 얻은 항체 Ab16의 증가된 농도의 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면. 결과는 동일 농도의 항체에서 PC-12 축삭생성의 억제는 상이한 NGF 결합 선택성을 나타내는 항-NGF 항체(즉, TrkA와 p75 둘 다와 NGF 상호작용을 억제하는 것)에 의해 보이는 것 미만이라는 것을 보여준다.

도 79는 실시예 6 후 얻은 항체 Ab15의 증가된 농도의 존재에서 PC-12 축삭생성의 억제를 도시한 도면. 결과는 동일 농도의 항체에서 PC-12 축삭생성의 억제는 상이한 NGF 결합 선택성을 나타내는 항-NGF 항체(즉, TrkA와 p75 둘 다와 NGF 상호작용을 억제하는 것)에 의해 보이는 것 미만이라는 것을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] ***정의***

[0058] 본 발명은 특정 방법, 프로토콜, 세포주, 동물종 또는 속 및 기재된 시약으로 제한되지 않고, 다를 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 특허청구범위에 의해서만 제한될 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는 다는 것이 이해되어야 한다. 본 명세서에 사용되는 단수의 형태는 달리 명확하게 표시되지 않는다면 복수의 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "세포"에 대한 언급은 복수의 이러한 세포를 포함하며, "단백질"에 대한 언급은 하나 이상의 단백질 및 당업자에게 공지된 동등물 등에 대한 언급을 포함한다. 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 달리 명확하게 표시되지 않는다면 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 보통 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0059] *신경성장인자*(NGF): 본 명세서에 사용되는, NGF(또한 베타-NGF; HSAN5; 및 NGFB로서 언급됨)는 호모 사피엔스(*Homo sapiens*) 베타-신경성장인자(β-NGF)로서 알앤디 시스템즈(R&D Systems)(미네소타주 미네아폴리스에 소재)으로부터 입수가능한 다음의 성숙 아미노산 서열:

[0060] SSSHPIFHRGEFSVCDSVSVWVGDKTTATDIKGKEVMVLGEVNINNSVFKQYFFETKCRDPNPVDSGCRGIDSKHWNSYCTTTHTFVKALTMDGKQAAWRFIRIDTACVCVLSRKAVRRA(서열번호 411)뿐만 아니라 이 NGF 아미노산 서열의 임의의 프로-, 성숙, 가용성 및/또는 막-결합 형태 및 이 서열의 돌연변이체(뮤테인), 스플라이스 변이체, 아이소형(isoform), 상동유전자(orthologue), 상동체(homologue) 및 변이체를 포함한다.

[0061] "신경성장인자 길항물질"은 NGF에 의해 유발되는 적어도 하나의 생물학적 활성, 바람직하게는 TrkA 및/또는 p75와 NGF의 상호작용을 수반하는 활성을 길항하거나 또는 억제하는 분자이다. 이들 길항물질은 TrkA, p75, 또는 NGF의 단편, NGF, TrkA 또는 p75에 결합되는 핵산 또는 항체와 같은 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 예시적인 실시형태에서, NGF 길항물질은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 p75와 NGF의 결합을 억제하는 신경성장인자(NGF)에 결합되는 NGF에 특이적인 적어도 하나의 항체 또는 항체 단편이다.

[0062] 본 명세서에서 "재조합 숙주" 또는 "숙주 세포"는 본 발명에 따른 NGF 길항물질, 예를 들어 본 발명에 따른 NGF 항체, NGF 항체 단편 또는 다른 NGF 길항물질을 생성하도록 유전적으로 유전자조작된 세포 또는 비-인간 유기체를 지칭한다. 이들 숙주 및 숙주 세포는 포유류 세포, 박테리아, 효모, 곤충 세포, 식물 세포 및 유전자이식 식물 또는 동물, 예컨대 설치류, 식물 및 소를 포함한다. 전형적으로 항체 또는 항체 단편은 포유류, 박테리아 및 효모 세포에서 발현된다. 바람직한 실시형태에서 대상 항체 또는 항체 단편은 항체 발현을 위한 이배체 피키아 효모 배양물을 사용하는 등록상표인 분비 발현 시스템에서 발현된다. 이 발현 시스템은 2011년 4월 19일 발행된 Cregg에 의한 미국특허 제7,927,863호에 개시되며, 그의 내용은 본 명세서에 참조로서 포함된다. 대표적인 실시형태에서, NGF 길항물질, 예를 들어, 항-인간 NGF 항체 및 항체 단편은 효모, 바람직하게는 교배(mating) 경쟁 효모에서 발현된다.

[0063] *교배 경쟁 효모 종*: 본 발명에서, 이는 배양물 중에서 성장할 수 있는 임의의 이배체 또는 4배체 효모를 광범위하게 포함하는 것으로 의도된다. 효모의 이러한 종은 반수체(haploid), 이배체 또는 다른 배수체(polyploid) 형태로 존재할 수 있다. 주어진 배수성(ploidy)의 세포는 적절한 조건 하에서 해당 형태의 다수의 정해지지 않은

생성을 위해 증식될 수 있다. 이배체 세포는 또한 반수체 세포를 형성하기 위해 포자를 형성할 수 있다. 순차적인 교배는 이배체 균주의 추가적인 교배 또는 융합을 통해 4배체 균주를 초래할 수 있다. 본 발명은, 예를 들어 교배 또는 스페로플라스트 융합에 의해 반수체 효모뿐만 아니라 이배체 또는 생성된 다른 배수체 효모 세포의 사용을 고려한다. 이러한 효모는 사카로마이세타시에(*Saccharomycetaceae*) 패밀리의 구성원인데, 이는 악시오지마속(*Arxiozyma*); 아스코보트리오지마속(*Ascobotryozyma*); 시테로마이세스속(*Citeromyces*); 데바리오마이세스속(Debaryomyces); 데카라속(*Dekkera*); 에레모테시움속(*Eremothecium*); 이사첸키아속(*Issatchenkia*); 카자흐스타니아속(*Kazachstania*); 클루이베로마이세스속(*Kluyveromyces*); 코다마에아속(*Kodamaea*); 로데로마이세스속(*Lodderomyces*); 파키솔렌속(*Pachysolen*); 피키아속(*Pichia*); 사카로마이세스속(*Saccharomyces*); 사투니스포라(*Saturnispora*); 테트라피시스포라(*Tetrapisispora*); 토룰라스포라(*Torulaspora*); 윌리옵시스(*Williopsis*); 및 자이고사카로마이세스(*Zygosaccharomyces*)를 포함한다. 본 발명에서 잠재적으로 유용한 효모의 다른 유형은 야로이야(*Yarrowia*); 로도스포리디움(*Rhodosporidium*); 칸디다(*Candida*); 한세뉼라속(*Hansenula*); 필로바시움(*Filobasium*); 스포리디오볼루스(*Sporidiobolus*); 불레라(*Bullera*); 류코스포리디움(*Leucosporidium*) 및 필로바시델라(*Filobasidella*)를 포함한다.

[0064] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 교배 경쟁 효모는 피키아속의 구성원이다. 본 발명의 더 바람직한 실시형태에서 피키아속의 교배 경쟁 효모는 다음의 종: 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 피키아 메타놀리카(*Pichia methanolica*), 및 한세뉼라 폴리모파(*Hansenula polymorpha*)(피키아 앙구스타(*Pichia angusta*)) 중 하나이다. 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 피키아 속의 교배 경쟁 효모는 피키아 파스토리스종이다.

[0065] *선별가능한 마커*: 선별가능한 마커는, 예를 들어 형질전환 사건을 통해 해당 유전자를 수용하는 세포 상에서 성장 표현형(신체성장 특징)을 부여하는 유전자 또는 유전자 단편이다. 선별가능한 마커는 선별가능한 마커 유전자를 수용하지 않은 세포가 성장할 수 없는 조건 하에서 세포가 선택적 성장 배지에서 생존하고 성장하도록 한다. 선별가능한 마커 유전자는 일반적으로 2개의 ts 돌연변이체가 교차되거나 또는 ts 돌연변이체가 형질전환될 때 온도에서 항생제 또는 다른 약물에 대해 세포 내성을 부여하는 유전자와 같은 양성의 선별가능한 마커 유전자; 생합성 유전자를 갖지 않는 모든 세포에 의해 필요한 구체적 영양소 없이 배지 내에서 성장하는 능력이 세포에 부여된 생합성 유전자, 또는 야생형 유전자를 갖지 않는 세포에 의한 성장에 대한 불능이 세포에 부여된 돌연변이된 생합성 유전자와 같은 음성의 선별가능한 마커 유전자 등을 포함하는 몇몇 유형에 속한다. 적합한 마커는, 이하로 제한되는 것은 아니지만: ZEO; G418; LYS3; MET1; MET3a; ADE1; ADE3; URA3을 포함한다.

[0066] *발현 벡터*: 이들 DNA 벡터는 표적 숙주 세포 내에서 외래 단백질의 발현을 위한 조작을 용이하게 하는 구성요소를 함유한다. 종종, 서열의 조작 및 형질전환을 위한 DNA의 생성은 박테리아 숙주, 예를 들어 이콜라이(*E. coli*)에서 우선 수행되고, 보통 벡터는 박테리아 복제원점 및 적절한 박테리아 선별마커를 포함하는 이러한 조작을 용이하게 하기 위한 서열을 포함할 것이다. 선별마커는 선택적 배양 배지에서 성장된 형질전환된 숙주 세포의 생존 또는 성장에 필요한 단백질을 암호화한다. 선별 유전자를 함유하는 벡터와 함께 형질전환되지 않은 숙주 세포는 배양 배지에서 생존하지 않을 것이다. 전형적인 선별 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소에 대한 내성을 부여하고, (b) 영양 요구성 결핍증을 보충하거나 또는 (c) 복합 배지로부터 입수가능하지 않은 중요한 영양소를 공급하는 단백질을 암호화한다. 효모의 형질전환을 위한 대표적인 벡터 및 방법은, 예를 들어 문헌 [Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T. (2000). Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재된다.

[0067] 본 발명의 방법에서 사용을 위한 발현 벡터는 형질전환된 숙주 세포 또는 숙주 균주를 확인하기 위해 선별가능한 영양 요구성 또는 약물 마커를 포함하는, 숙주 세포 특이적 서열을 추가로 포함할 것이다. 약물 마커는 숙주 세포 또는 유전자이식 동물에서 벡터의 복제 수를 증폭시키기 위해 추가로 사용될 수 있다.

[0068] 관심의 폴리펩타이드 암호 서열은 숙주 세포 또는 유전자이식 동물에서 폴리펩타이드의 발현을 위해 제공되는 전사 및 번역 조절 서열에 작동가능하게 연결된다. 이들 벡터 성분은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 인핸서 구성요소, 프로모터 및 전사 종결 서열. 폴리펩타이드의 분비를 위한 서열, 예를 들어 신호 서열 등이 또한 포함될 수 있다. 발현 벡터가 숙주 세포 게놈 내로 종종 통합되기 때문에, 숙주세포 복제원점은 선택적이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 관심의 폴리펩타이드는 숙주 세포, 예를 들어 효모 이배체 세포로부터 폴리펩타이드의 최적화된 분비를 제공하는 서열에 작동가능하게 연결되거나 또는 융합된다.

[0069] 핵산은 다른 핵산 서열과 기능적 관계로 위치될 때 "작동가능하게 연결된다". 예를 들어, 신호 서열에 대한 DNA는, 폴리펩타이드의 분비에 참여하는 프레단백질(preprotein)로서 발현된다면 폴리펩타이드에 대한 DNA에 작동

가능하게 연결되며; 프로모터 또는 인핸서는, 서열의 전사에 영향을 미친다면, 암호 서열에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결된 DNA 서열이 분비 리더의 경우에 인접해 있고, 리딩 프레임에서 인접해 있다 것을 의미한다. 그러나, 인핸서는 인접하지 않는다. 링킹은 편리한 제한 부위에서 결찰에 의해 또는 대안적으로 당업자에게 익숙한 PCR/재조합 방법을 통해 수행된다(게이트웨이(Gateway(등록상표)) 기법; 캘리포니아주 칼스베드에 소재한 인비트로젠(인비트로젠(Invitrogen))). 이러한 부위가 존재하지 않는다면, 합성 올리고뉴클레오타이드 어댑터 또는 링커는 통상적인 실행에 따라 사용된다.

[0070] 프로모터는 작동가능하게 연결되는 특정 핵산 서열의 전사 및 번역을 조절하는 구조적 유전자의 시작 코돈(일반적으로 100 내지 1000개 bp 내)에 대한 상류(5')에 위치된 미번역 서열이다. 이러한 프로모터는 몇몇 분류에 속한다: 유도성, 구조적 및 억제 프로모터(리프레서의 부재에 대한 반응에서 전사 수준을 증가시킴)). 유도성 프로모터는 그의 제어 하에 배양 조건에서 일부 변화, 예를 들어 영양소의 존재 또는 부재 또는 온도의 변화에 반응하여 DNA로부터 증가된 전사 수준을 개시할 수 있다.

[0071] 프로모터 단편은 또한 효모 게놈 내 동일 부위 내로 발현 벡터의 상동적 재조합 및 통합을 위한 부위로서 작용할 수 있고; 대안적으로 선별가능한 마커는 상동성 재조합을 위한 부위로서 사용된다. 피키아 형질전환은 문헌[Cregg *et al.* (1985) Mol. Cell. Biol. 5:3376-3385]에 기재된다.

[0072] 피키아로부터 적합한 프로모터의 예는 AOX1 및 프로모터(Cregg *et al.* (1989) Mol. Cell. Biol. 9:1316-1323); ICL1 프로모터(Menendez *et al.* (2003) Yeast **20**(13):1097-108); 글라이세르알데하이드-3-포스페이트 탈수소효소 프로모터(GAP)(Waterham *et al.* (1997) Gene **186**(1):37-44); 및 FLD1 프로모터(Shen *et al.* (1998) Gene **216**(1):93-102)를 포함한다. *GAP* 프로모터는 강한 구성적 프로모터이고, AOX 및 FLD1 프로모터는 유도성이다.

[0073] 다른 효모 프로모터는 ADH1, 알코올 탈수소효소 II, GAL4, PHO3, PHO5, Pyk 및 그로부터 유래된 키메라 프로모터를 포함한다. 추가적으로, 비-효모 프로모터, 예컨대 포유류, 곤충, 식물, 파충류, 식물, 양서류, 바이러스 및 조류 프로모터가 본 발명에서 사용될 수 있다. 가장 전형적으로 프로모터는 포유류 프로모터(발현된 유전자에 대해 잠재적으로 내인성)를 포함할 것이거나 또는 효모 시스템에서 효율적인 전사를 제공하는 효모 또는 바이러스 프로모터를 포함할 것이다.

[0074] 관심의 폴리펩타이드는 직접적으로뿐만 아니라 이종성 폴리펩타이드, 예를 들어 성숙 단백질 또는 폴리펩타이드의 N-말단에서 특이적 절단 부위를 갖는 단일 서열 또는 다른 폴리펩타이드와 융합 폴리펩타이드로서 재조합적으로 생성될 수 있다. 일반적으로, 신호 서열은 벡터의 성분일 수 있거나, 또는 벡터 내로 삽입된 폴리펩타이드 암호 서열의 부분일 수 있다. 선택된 이종성 신호 서열은 바람직하게는 숙주 세포 내에서 이용가능한 표준 경로 중 하나를 통해 인식되고, 처리되는 것이다. 사카로마이세스 세레비시애(*S. cerevisiae*) 알파 이자 프레-프로 신호는 피키아 파스토리스로부터의 다양한 재조합 단백질의 분비에서 효과적인 것으로 입증되었다. 다른 효모 신호 서열은 알파 교배 인자 신호 서열, 인버타제 신호 서열, 및 다른 분비 효모 폴리펩타이드로부터 유래된 신호 서열을 포함한다. 추가적으로, 이들 신호 펩타이드 서열은 선택된 발현 시스템에서 향상된 분비를 제공하도록 유전자 조작될 수 있다. 관심의 다른 분비 신호는 또한 포유류 신호 서열을 포함하는데, 이는 분비되는 단백질에 대해 이종성일 수 있고, 또는 분비되는 단백질에 대한 천연 서열일 수 있다. 신호 서열은 프레-펩타이드 서열을 포함하며, 일부 예에서 프로펩타이드 서열을 포함할 수 있다. 다수의 이러한 신호 서열은 면역글로뷸린 쇄, 예를 들어 K28 프레프로톡신 서열, PHA-E, FACE, 인간 MCP-1, 인간 혈청 알부민 신호 서열, 인간 Ig 중쇄, 인간 Ig 경쇄 등에서 발견되는 신호 서열을 포함하여, 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Hashimoto *et. al*. Protein Eng 11(2) 75 (1998); 및 Kobayashi *et. al*. Therapeutic Apheresis 2(4) 257 (1998)]을 참조한다.

[0075] 전사는 벡터 내로 전사 활성자 서열을 삽입함으로써 증가될 수 있다. 이들 활성자는 보통 약 10 내지 300 bp인 DNA의 시스-작동 구성요소인데, 이것은 그의 전사를 증가시키는 프로모터 상에서 작용한다. 전사 인핸서는 인트론 내에서뿐만 아니라 암호 서열 그 자체 내에서 전사 단위에 대해 5' 및 3'에서 발견되는 상대적 배향 및 독립적 위치이다. 인핸서는 암호 서열에 대해 5 ' 또는 3' 위치에서 발현 벡터 내로 스플라이스될 수 있지만, 바람직하게는 프로모터로부터의 부위 5'에 위치된다.

[0076] 진핵 숙주 세포에서 사용된 발현 벡터는 또한 전사 종결 및 mRNA의 안정화에 필요한 서열을 함유할 수 있다. 이러한 서열은 진핵 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 미번역 영역에서 번역 종결 코돈에 대해 3'으로부터 보통 이용가능하다. 이들 영역은 mRNA의 미번역 부분에서 폴리아데닐화된 단편으로서 전사된 뉴클레오타이드 세그먼트를 함유한다.

[0077] 상기-열거된 성분 중 하나 이상을 함유하는 적합한 벡터의 구성은 표준 결찰 기법 또는 PCR/재조합 방법을 사용한다. 분리된 플라스미드 또는 DNA 단편은 원하는 형태로 절단되고, 맞춰지며, 재결찰되어서 또는 재조합 방법을 통해 필요한 플라스미드를 만든다. 구성된 플라스미드 내 보정 서열을 확인하기 위한 분석을 위해, 결찰 혼합물이 사용되어 숙주 세포를 형질전환하며, 성공적인 형질전환체는 적절한 경우 항생제 내성(예를 들어, 암피실린 또는 제오신(Zeocin))에 의해 선택된다. 형질전환체로부터 플라스미드가 제조되고, 제한 엔도뉴클레아제에 의해 분석되며/되거나 서열화된다.

[0078] 단편의 제한 및 결찰에 대한 대안으로서, att 부위 및 재조합 효소에 기반한 재조합 방법이 벡터 내로 DNA 서열을 삽입하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어 문헌[Landy (1989) Ann.Rev.Biochem. *58*:913-949]에 의해 기재되며; 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 방법은 람다 및 이콜라이-암호화된 재조합 단백질의 혼합물에 의해 매개된 분자간 DNA 재조합을 이용한다. 재조합은 상호작용하는 DNA 분자 상의 특이적 부착(*att*) 부위 사이에 일어난다. att 부위의 기재를 위해, 문헌[Weisberg and Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage *Lambda*, in Lambda II, Weisberg, ed.(Cold Spring Harbor, NY:Cold Spring Harbor Press), pp.211-250]을 참조한다. 재조합 부위에 측접한 DNA 세그먼트는 스위칭되므로, 재조합 후 *att* 부위는 각각의 모 벡터에 의해 공여된 서열로 구성된 혼성 서열이다. 재조합은 임의의 토폴로지(topology)의 DNA 사이에 일어날 수 있다.

[0079] *Att* 부위는 적절한 벡터 내로 관심의 서열을 결찰하는 단계; 특이적 프라이머의 사용을 통해 *att* B 부위를 함유하는 PCR 생성물을 생성하는 단계; att 부위를 함유하는 적절한 벡터 내로 클로닝된 cDNA 라이브러리를 생성하는 단계 등에 의해 관심의 서열 내로 도입될 수 있다.

[0080] 본 명세서에 사용되는 *폴딩*은 아미노산 잔기 사이의 상호작용이 구조를 안정화시키도록 작용하는 경우 폴리펩타이드 및 단백질의 3차원 구조를 지칭한다. 비-공유 상호작용이 결정적 구조에서 중요하지만, 보통 관심의 단백질은 2개의 시스테인 잔기에 의해 형성되는 분자내 및/또는 분자간 공유적 이황화 결합을 가질 것이다. 자연적으로 발생하는 단백질 및 폴리펩타이드 또는 그의 유도체 및 변이체에 대해, 적절한 폴딩은 전형적으로 최적의 생물학적 활성을 초래하는 배열이며, 활성을 위한 분석, 예를 들어 리간드 결합, 효소적 활성 등에 의해 편리하게 모니터링될 수 있다.

[0081] 일부 예에서, 예를 들어 원하는 생성물이 합성 기원인 경우, 생물학적 활성에 기반한 분석은 덜 의미있을 것이다. 이러한 분자의 적절한 폴딩은 생리적 특성, 힘이 드는 고려사항, 모델링 연구 등을 기준으로 결정될 수 있다.

[0082] 발현 숙주는 폴딩 및 이황화 결합 형성을 향상시키는 하나 이상의 효소, 예를 들어 폴다제, 샤페로닌(chaperonin) 등를 암호화하는 서열의 도입에 의해 추가로 변형될 수 있다. 이러한 서열은 당업계에 공지된 바와 같은 벡터, 마커 등을 사용하여 호모 숙주 세포 내에서 구조적으로 또는 유도가능하게 발현될 수 있다. 바람직하게는 원하는 발현 패턴에 충분한 전사 조절 구성요소를 포함하는 서열이 표적화된 방법을 통해 숙주 세포 게놈에 안정하게 통합된다.

[0083] 예를 들어, 진핵 PDI는 단백질 시스테인 산화 및 이황화 결합 이성질체화의 효율적인 촉매일 뿐만 아니라 샤페론 활성을 나타낸다. PDI의 공동 발현은 다수의 이황화 결합을 갖는 활성 단백질의 생성을 용이하게 할 수 있다. 또한 BIP(면역글로불린 중쇄 결합 단백질); 사이클로필린 등의 발현에 관심이 있다. 본 발명의 일 실시형태에서, 각각의 반수체 모 균주는 별개의 폴딩 효소를 발현시키며, 예를 들어 하나의 균주는 BIP를 발현시킬 수 있고, 다른 균주는 PDI 또는 이들의 조합을 발현시킬 수 있다.

[0084] 용어 "*원하는 단백질*" 또는 "*원하는 항체*"는 상호호환적으로 사용되며, 일반적으로 표적, 즉 본 명세서에 기재된 바와 같은 NGF 또는 키메라 또는 인간화된 항체 또는 이들로부터 유래된 이들의 결합 부분에 특이적인 모 항체를 지칭한다. 용어 "항체"는 에피토프에 적합하고 에피토프를 인식하는 특이적 형상을 갖는 임의의 폴리펩타이드 쇄-함유 분자 구조를 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 하나 이상의 비-공유 결합 상호작용은 분자와 에피토프 사이의 복합체를 안정화시킨다. 전형적인 항체 분자는 면역글로불린이며, 모든 공급원, 예를 들어 인간, 설치류, 토끼, 소, 양, 돼지, 개, 다른 포유류, 닭, 다른 조류 등으로부터의 모든 유형의 면역글로불린, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD 등이 "항체"가 되는 것으로 고려된다. 본 발명에 따른 출발 물질로서 유용한 항체를 생성하기 위한 바람직한 공급원은 토끼이다. 수많은 항체 암호 서열이 기재되었고; 다른 것들은 당업계에 잘 공지된 방법에 의해 상승될 수 있다. 이들의 예는 키메라 항체, 인간 항체 및 다른 비-인간 포유류 항체, 인간화된 항체, 단일 쇄 항체(예컨대 scFv), 카멜바디, 나노바디, IgNAR(상어로부터 유래된 단일-쇄 항체), 소형 모듈 면역

약제(SMIP), 및 항체 단편, 예컨대 Fabs, Fab', $F(ab')_2$ 등을 포함한다. 문헌[Streltsov VA, et al., Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci. 2005 Nov;14(11):2901-9. Epub 2005 Sep 30; Greenberg AS, et al., A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 1995 Mar 9;374(6518):168-73; Nuttall SD, et al., Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. 2001 Aug;38(4):313-26; Hamers-Casterman C, et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993 Jun 3;363(6428):446-8; Gill DS, et al., Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. 2006 Dec;17(6):653-8. Epub 2006 Oct 19]을 참조한다.

[0085] 예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단편은 유전자의 조작에 의해 생성될 수 있다. 이 기법에서, 다른 방법과 마찬가지로, 항체-생성 세포는 원하는 항원 또는 면역원에 대해 민감하게 된다. 항체 생성 세포로부터 분리된 전령 RNA는 PCR 증폭을 사용하여 cDNA를 만드는 주형으로서 사용된다. 초기 항원 특이성을 보유하는 하나의 중쇄 유전자 및 하나의 경쇄 유전자를 각각 함유하는 벡터의 라이브러리는 발현 벡터 내로 증폭된 면역글로불린 cDNA의 적절한 부문의 삽입에 의해 생성된다. 조합 라이브러리는 경쇄 유전자 라이브러리와 중쇄 유전자 라이브러리를 조합함으로써 구성된다. 이는 중쇄 및 경쇄(항체 분자의 Fab 단편 또는 항원 결합 단편과 유사)를 공동발현시키는 클론의 라이브러리를 초래한다. 이들 유전자를 운반하는 벡터는 숙주 세포 내로 공동-형질감염된다. 항체 유전자 합성이 형질감염된 숙주 내에서 유발될 때, 중쇄 및 경쇄 단백질은 자기조립되어(self-assemble) 항원 또는 면역원과 함께 스크리닝에 의해 검출될 수 있는 활성 항체를 생성한다.

[0086] 관심의 항체 암호 서열은 천연 서열에 의해 암호화된 것뿐만 아니라 유전자 암호의 축퇴에 의해 개시된 핵산에 대해 서열 내에서 동일하지 않은 핵산, 및 이들의 변이체를 포함한다. 변이체 폴리펩타이드는 아미노산(aa) 치환, 첨가 또는 결실을 포함할 수 있다. 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-필수 아미노산을 제거하기 위한, 예컨대 글라이코실화 부위를 변경하거나 또는 기능에 필요하지 않은 하나 이상의 시스테인 잔기의 치환 또는 결실에 의해 미스폴팅을 최소화하는 치환일 수 있다. 변이체는 단백질의 특정 영역(예를 들어, 기능적 도메인, 촉매적 아미노산 잔기 등)의 향상된 생물학적 활성을 보유하거나 또는 가지도록 설계될 수 있다. 변이체는 또한 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드의 단편, 특히 생물학적으로 활성인 단편 및/또는 기능적 도메인에 대응하는 단편을 포함한다. 클로닝된 유전자의 시험관내 돌연변이유발을 위한 기법은 공지되어 있다. 또한 단백질 분해에 대해 그의 내성을 개선하기 위하여 또는 용해도 특성을 최적화하기 위하여 또는 그들을 치료제로서 더 적합하게 제공하기 위하여 보통의 분자 생물학 기법을 사용하여 변형된 폴리펩타이드가 본 발명에 포함된다.

[0087] 본 명세서의 키메라 항체는 적어도 2개의 상이한 항체 중 하나 이상의 부분을 조합함으로써 얻어진 임의의 항체를 포함하는데, 항체는 동일 또는 상이한 종의 항체일 수 있다. 일반적으로 키메라 항체는 인간 및 비-인간 항체로부터 유래된 부분을 함유한다. 본 명세서에서, 키메라 항체는 인간화된 항체를 포함하는데, 인간화된 항체는 인간 및 비-인간 항체 유래 부분을 함유할 수 있고, 즉, 전형적으로 그것은 인간 프레임워크 잔기 및 비-인간 항체 CDR을 포함하기 때문이다. 따라서, 본 출원에서 키메라 및 인간화된 항체는 상호호환적으로 지칭된다.

[0088] 키메라 항체는 서로로부터 불변 경쇄 및 중쇄 영역을 갖는 하나의 종의 항체 생성 세포로부터 얻어진 가변 경쇄 및 중쇄 영역(V_L 및 V_H)을 조합하는 것에 의한 재조합 수단에 의해 만들어질 수 있다. 그러나 본 명세서에서 주목되는 "키메라 항체 또는 키메라 항체 단편"은 적어도 2개의 상이한 항체로부터 기원하거나 또는 유래된 아미노산 잔기를 포함하는 임의의 항체 또는 항체 단편을 광범위하게 포함하는 것으로 의도되는데, 항체는 동일 또는 상이한 종을 가질 수 있다. 전형적으로 본 명세서의 키메라 항체는 설치류 또는 토끼 가변 영역과 인간 불변 영역을 조합하여 대부분 인간 도메인을 갖는 항체를 생성한다. 이러한 키메라 항체의 생성은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 표준 수단에 의해 달성될 수 있다(기재되는 바와 같이, 예를 들어 전문이 본 명세서에 참조로서 포함된 미국특허 제5,624,659호). 본 발명의 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 또는 IgG19 불변 영역으로부터 선택될 수 있다는 것이 추가로 생각된다.

[0089] 본 발명에 따른 인간화된 항체는 전형적으로 훨씬 더 인간-유사한 면역글로불린 도메인을 함유하도록 유전자조작되며, 유일한(모든 또는 대부분의) 동물-유래 항체의 상보성-결정 영역을 포함할 수 있지만, 그러나 동물-유래 항체로부터의 하나 이상의 프레임워크 잔기가 또한 존재할 수 있다. 바람직하게는, 이는 면역원성을 회피하기 위하여 최소화된다. 이는 단클론성 항체의 가변 영역의 초가변 루프의 서열을 주의하여 시험하고, 그것을 인간 항체 쇄의 구조에 맞추는 것에 의해 수행된다. 외관상으로는 복잡하지만, 실행 시 과정은 직접적이다. 예를

들어 본 명세서에 완전히 참조로서 포함되는 미국특허 제6,187,287호를 참조한다. 일부 예에서, 예를 들어 치환된 잔기가 인간 항체의 이 위치에서 매우 흔하다면, 및/또는 이 변경이 항원 결합에 부정적으로 영향을 미치지 않는다면, 동물-유래 항체의 CDR 잔기 중 하나 이상은 인간화된 항체에서 변경될 수 있다.

[0090] 전체 면역글로불린(또는 그의 재조합 상대부분)에 추가로, 에피토프 결합 부위를 포함하는 면역글로불린 단편(예를 들어, Fab', $F(ab')_2$, 또는 다른 단편)이 합성될 수 있다. "단편" 또는 최소 면역글로불린은 재조합 면역글로불린 기법을 이용하여 설계될 수 있다. 예를 들어 본 발명에서 사용을 위한 "Fv" 면역글로불린은 융합된 가변 경쇄 영역 및 가변 중쇄 영역을 합성함으로써 생성될 수 있다. 항체의 조합, 예를 들어 다이아바디에 또한 관심이 있으며, 이는 2개의 별개 Fv 특이성을 포함한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디 및 IgNAR은 면역글로불린 단편에 의해 포함된다.

[0091] 면역글로불린 및 그의 단편은, 예를 들어 효과기(effector) 모이어티, 예컨대 화학적 링커, 검출가능한 모이어티, 예컨대 형광 염료, 효소, 독소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질, 화학 발광 모이어티 등, 또는 특이적 결합 모이어티, 예컨대 스트렙타비딘, 아비딘 또는 바이오틴 등을 첨가하기 위하여 번역후에 변형될 수 있고, 본 발명의 방법 및 조성물에 이용될 수 있다. 추가적인 효과기 분자의 예는 이하에 제공된다.

[0092] 유전자 암호에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열의 번역이 폴리펩타이드 서열을 수득한다면(즉, 폴리뉴클레오타이드 서열은 폴리펩타이드 서열을 "암호화함"), 폴리뉴클레오타이드 서열은 폴리펩타이드 서열에 "대응되며", 2개의 서열이 동일 폴리펩타이드 서열을 암호화한다면, 하나의 폴리뉴클레오타이드 서열은 다른 폴리뉴클레오타이드 서열에 "대응된다".

[0093] DNA 구성체의 "이종성" 영역 또는 도메인은 자연에서 더 큰 분자와 함께 발견되지 않는 더 큰 DNA 분자 내의 DNA의 확인가능한 세그먼트이다. 따라서, 이종성 영역이 포유류 유전자를 암호화할 때, 유전자는 보통 공급원 유기체의 게놈 내 포유류 게놈 DNA에 측접되지 않은 DNA에 의해 측접될 것이다. 이종성 영역의 다른 예는 암호 서열 그 자체가 자연에서 발견되지 않은 경우의 구성체이다(예를 들어 게놈 암호 서열이 인트론, 또는 천연 유전자와 상이한 코돈을 갖는 합성 서열을 함유하는 경우의 cDNA). 대립유전자 변형 또는 자연적으로-발생되는 돌연변이 사건은 본 명세서에 정의된 바와 같은 DNA의 이종성 영역에서 생기지 않는다.

[0094] "암호 서열"은 단백질 또는 펩타이드 서열을 암호화하거나 또는 대응되는 코돈의 프레임 내(유전자 암호의 관점에서) 서열이다. 두 암호 서열은 서열 또는 그의 상보적 서열이 동일 아미노산 서열을 암호화한다면 서로 대응된다. 적절한 조절 서열과 관련된 암호 서열은 폴리펩타이드로 전사되고 번역될 수 있다. 폴리아데닐화 신호 및 전사 종결 서열은 보통 암호 서열에 대해 3'에 위치될 것이다. "프로모터 서열"은 세포 내 RNA 폴리머라제와 결합할 수 있고, 암호 서열 하류(3' 방향)의 전사를 개시할 수 있는 DNA 조절 영역이다. 프로머터 서열은 전형적으로 암호 서열의 전사에 영향을 미치는 조절 분자(예를 들어 전사인자)의 결합을 위한 추가적인 부위를 함유한다. 암호 서열은 RNA 폴리머라제가 세포 내 프로모터 서열에 결합되고 암호 서열을 mRNA로 전사시킬 때, 프로모터 서열의 "제어 하에" 있고 프로모터에 "조작가능하게 연결되며", 그 다음에 차례로 암호 서열에 의해 단백질로 번역된다.

[0095] 벡터는 DNA, RNA 또는 단백질과 같은 외래 물질을 유기체 또는 숙주 세포 내로 도입하기 위해 사용된다. 전형적인 벡터는 재조합 바이러스(폴리뉴클레오타이드에 대해) 및 리포좀(폴리펩타이드에 대해)을 포함한다. "DNA 벡터"는 레플리콘, 예컨대 플라스미드, 파지 또는 코스미드인데, 이는 다른 폴리뉴클레오타이드 세그먼트에 부착되어 부착된 세그먼트의 복제를 초래한다. "발현 벡터"는 적절한 숙주 세포에 의해 폴리펩타이드 합성을 지시하는 조절 서열을 함유하는 DNA 벡터이다. 이는 보통 RNA 폴리머라제에 결합되고, mRNA의 전사를 개시하는 프로모터뿐만 아니라 리보솜 결합 부위 및 폴리펩타이드(들)로 mRNA의 번역을 지시하는 개시 신호를 의미한다. 적절한 부위에서 및 정확한 리딩 프레임에서 발현 벡터 내로 폴리뉴클레오타이드 서열의 함입 다음에 벡터에 의한 적절한 숙주 세포의 형질전환은 상기 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 폴리펩타이드의 생성을 가능하게 한다.

[0096] 폴리뉴클레오타이드 서열의 "증폭"은 특정 핵산 서열의 다수의 복제물의 시험관내 생성이다. 증폭된 서열은 보통 DNA의 형태이다. 이러한 증폭을 수행하기 위한 다수의 기법은 Van Brunt에 의한 종설논문(1990, Bio/Technol., 8(4):291-294)에 기재된다. 폴리머라제 연쇄반응 또는 PCR은 핵산 증폭의 프로토타입이며, 본 명세서의 PCR의 사용은 다른 적합한 증폭 기법의 예시로 고려되어야 한다.

[0097] 현재 척추동물에서 항체의 일반적 구조는 잘 이해된다(Edelman, G. M., Ann. N.Y. Acad. Sci., 190: 5 (1971)). 항체는 대략 23,000 달톤("경쇄") 분자량의 2개의 동일한 경쇄 폴리펩타이드 및 분자량 53,000 내지

70,000("중쇄")의 2개의 동일한 중쇄로 이루어진다. 4개의 쇄는 "Y" 배치 내 이황화 결합에 의해 결합되되, 경쇄는 "Y" 배치의 입구에서 시작되는 중쇄를 묶는다. "Y" 배치의 "분지" 부분은 F_{ab} 영역으로 설계되며; "Y" 배치의 줄기 부분은 FC 영역으로 설계된다. 아미노산 서열 배향은 "Y" 배치의 상부에서 N-말단 단부로부터 각 쇄의 바닥에서 C-말단 단부로 이어진다. N-말단 단부는 그것이 유발된 항원에 대해 특이성을 갖는 가변 영역을 소유하며, 길이로 대략 100개의 아미노산인데, 경쇄와 중쇄 사이 및 항체와 항체 간에 약간의 변형이 있다.

[0098] 가변 영역은 남아있는 쇄의 길이가 연장되고, 항체의 특정 부류가 항체의 특이성(즉, 이를 유발하는 항원)에 의해 다르지 않은, 불변 영역에 대해 각 쇄에서 연결된다. 면역글로불린 분자의 부류를 결정하는 불변 영역의 5가지 공지된 주요 부류가 있다(γ, μ, α, δ 및 ε(감마, 뮤, 알파, 델타 또는 엡실론) 중쇄 불변 영역에 대응되는 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE). 불변 영역 또는 부류는 보체의 활성화(Kabat, E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 2nd Ed., p. 413-436, Holt, Rinehart, Winston (1976)) 및 다른 세포 반응(Andrews, D. W., *et al.*, Clinical Immunobiology, pp 1-18, W. B. Sanders (1980); Kohl, S., *et al.*, Immunology, 48: 187 (1983))을 포함하는 항체의 이후의 효과기 기능을 결정하는 반면; 가변 영역은 그와 반응되는 항원을 결정한다. 경쇄는 κ(카파) 또는 λ(람다) 중 하나로서 분류된다. 각각의 중쇄 부류는 카파 또는 람다 경쇄 중 하나와 함께 제조될 수 있다. 경쇄 및 중쇄는 서로 공유적으로 결합되며, 면역글로불린이 하이브리도마에 의해 또는 B 세포에 의해 만들어질 때, 두 중쇄의 "꼬리" 부분은 공유적 이황화 결합에 의해 서로 결합된다.

[0099] 발현 "가변 영역" 또는 "VR"은 항원에 항체의 결합에서 직접적으로 수반된 항체 내 경쇄 및 중쇄의 각각의 쌍 내의 도메인을 지칭한다. 각각의 중쇄는 한 단부에서 가변 도메인(V_H) 다음에 다수의 불변 도메인을 가진다. 각각의 경쇄는 한 단부에서 가변 도메인(V_L) 및 그의 다른 단부에서 불변 도메인을 가지며; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 함께 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 함께 정렬된다.

[0100] 표현 "상보성 결정 영역", "초가변 영역" 또는 "CDR"은 항체의 경쇄 또는 중쇄의 가변 영역에서 발견되는 초가변 또는 상보성 결정 영역(CDR) 중 하나 이상을 지칭한다(문헌[Kabat, E. A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)]을 참조). 이들 표현은 카바트(Kabat) 등에 의해 정의되는 초가변 영역("Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat E., *et al.*, US Dept. of Health and Human Services, 1983) 또는 항체의 3-차원 구조 내 초가변 루프(Chothia and Lesk, J Mol. Biol. 196 901-917 (1987))를 포함한다. 각 쇄의 CDR은 프레임워크 영역에 의해 근위에 보유되며, 다른 쇄로부터의 CDR에 의해 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. CDR 내에서, 항체-항원 상호작용에서 CDR에 의해 사용되는 결정적 접촉 잔기를 나타내는 선택성 결정 영역(selectivity determining regions, SDR)으로서 기재된 선택 아미노산이 있다(Kashmiri, S., Methods, 36:25-34 (2005)).

[0101] 표현 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 항체의 경쇄 및 중쇄의 가변 영역 내에서 프레임워크 영역 중 하나 이상을 지칭한다(문헌[Kabat, E. A. et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)]을 참조). 이들 표현은 항체의 경쇄와 중쇄의 가변 영역 내에서 CDR 사이에 끼어있는 해당 아미노산 서열을 포함한다.

[0102] ***NGF에 대해 결합 활성을 갖는 항-NGF 항체 및 그의 결합 단편***

[0103] *항체 Ab1*

[0104] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab1 또는 그의 단편, 또는 Ab1와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합 및 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQRPGQRPKLLIYGASNLD
AGVPSRFRGSGSGTEYTLTISDLECDDVGTYYCQSAFDSDSTENTFGGGTEVVVKR

[0105] (서열번호 1).

[0106] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항

체를 포함한다:

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQRPGQRPKLLIYGASNLD
AGVPSRFRGSGSGTEYTLTISDLECDDVGTYYCQSAFDSDSTENTFGGGTEVVVKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 2).

[0107]

[0108] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGVITSIGSTV
YASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTL
VTVSS (서열번호 3).

[0109]

[0110] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGVITSIGSTV
YASWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (서열번호 4).

[0111]

[0112] 본 발명은 추가로 서열번호 1의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 2의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 5; 서열번호 6; 및 서열번호 7의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 3의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 4의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 8; 서열번호 9; 및 서열번호 10의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0113] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 1 또는 서열번호 2의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 3 또는 서열번호 4의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0114] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 1의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 2의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 5; 서열번호 6; 및 서열번호 7의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0115] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 3의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 4의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 8; 서열번호 9; 및 서열번호 10의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0116] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 1의 가변 경쇄 영역; 서열번호 3의 가변 중쇄 영역; 서열번호 1의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 5; 서열번호 6; 및 서열번호 7); 및 서열번호 3의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 8; 서열번호 9; 및 서열번호 10).

[0117] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 키메라 항-NGF 항체는 서열번호 2 및 서열번호 4를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab1이다.

[0118] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab1에 대해, Fab 단편은 서열번호 1의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 3의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 1 및/또는 서열번호 3의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0119] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab1의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab1 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0120] *항체 Ab2*

[0121] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab2 또는 그의 단편, 또는 Ab2와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLDA
GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQSAFDSDSTENTFGGGTKVEIKR

[0122] (서열번호 11)

[0123] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLDA
GVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQSAFDSDSTENTFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0124] (서열번호 12).

[0125] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGVITSIG
STVYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDDYDEMTYFNI

[0126] WGQGTLVTVSS (서열번호 13).

[0127] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGVITSIG
STVYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDDYDEMTYFNI
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
[0128] KSLSLSPGK (서열번호 14).

[0129] 본 발명은 추가로 서열번호 11의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 12의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 15; 서열번호 16; 및 서열번호 17의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 13의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 14의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 18; 서열번호 19; 및 서열번호 20의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0130] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 11 또는 서열번호 12의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 13 또는 서열번호 14의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0131] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 11의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 12의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 15; 서열번호 16; 및 서열번호 17의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0132] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 13의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 14의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 18; 서열번호 19; 및 서열번호 20의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0133] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 11의 가변 경쇄 영역; 서열번호 13의 가변 중쇄 영역; 서열번호 11의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 15; 서열번호 16; 및 서열번호 17); 및 서열번호 13의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 18; 서열번호 19; 및 서열번호 20).

[0134] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 12 및 서열번호 14를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab2이다.

[0135] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab2에 대해, Fab 단편은 서열번호 11의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 13의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 11 및/또는 서열번호 13의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0136] 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab2 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0137] *항체 Ab3*

[0138] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab3 또는 그의 단편, 또는 Ab3와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또

는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPRLLIYDASNL
PSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDADNAFGGGTEVVVK
R (서열번호 21).

[0139]

[0140] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPRLLIYDASNL
PSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDADNAFGGGTEVVVK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 22).

[0141]

[0142] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAGTY
YASWAKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAGGGGSIYDIWGPGTLVTVSS
(서열번호 23).

[0143]

[0144] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAGTY
YASWAKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAGGGGSIYDIWGPGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열번호 24).

[0145]

[0146] 본 발명은 추가로 서열번호 21의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 22의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 25; 서열번호 26; 및 서열번호 27의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 23의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 24의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 28; 서열번호 29; 및 서열번호 30의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0147] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 21 또는 서열번호 22의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 23 또는 서열번호 24의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0148] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 21의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 22의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 25; 서열번호 26; 및 서열번호 27의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0149] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 23의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 24의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 28; 서열번호 29; 및 서열번호 30의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0150] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 21의 가변 경쇄 영역; 서열번호 23의 가변 중쇄 영역; 서열번호 21의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 25; 서열번호 26; 및 서열번호 27); 및 서열번호 23의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 28; 서열번호 29; 및 서열번호 30).

[0151] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 22 및 서열번호 24를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab3이다.

[0152] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab3에 대해, Fab 단편은 서열번호 21의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 23의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 21 및/또는 서열번호 23의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0153] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab3의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab3 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0154] *항체 Ab4*

[0155] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab4 또는 그의 단편, 또는 Ab4와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

[0156] DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNL
PSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGDYDDDADNAFGGGTKVEIKR
(서열번호 31).

[0157] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

[0158] DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNL
PSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGDYDDDADNAFGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 32).

[0159] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

[0160] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAG
TYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGGGSIYDIWGQGTL
VTVSS (서열번호 33).

[0161] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAG
TYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGGGSIYDIWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (서열번호 34).

[0162]

[0163] 본 발명은 추가로 서열번호 31의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 32의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 35; 서열번호 36; 및 서열번호 37의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 33의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 34의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 38; 서열번호 39; 및 서열번호 40의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0164] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 31 또는 서열번호 32의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 33 또는 서열번호 34의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0165] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 31의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 32의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 35; 서열번호 36; 및 서열번호 37의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0166] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 33의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 34의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 38; 서열번호 39; 및 서열번호 40의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0167] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 31의 가변 경쇄 영역; 서열번호 33의 가변 중쇄 영역; 서열번호 31의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 35; 서열번호 36; 및 서열번호 37); 및 서열번호 33의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 38; 서열번호 39; 및 서열번호 40).

[0168] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 32 및 서열번호 34를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab4이다.

[0169] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab4에 대해, Fab 단편은 서열번호 31의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 33의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 31 및/또는 서열번호 33의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0170] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab4의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab4 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0171] *항체 Ab5*

[0172] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab5 또는 그의 단편, 또는 Ab5와 동일 또는 중첩되는 에피토프

에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYDASTLES
GVPSRFKGSGSGTEYTLTISGVECADAASYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTEVVVKR
(서열번호 41).

[0173]

[0174] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYDASTLES
GVPSRFKGSGSGTEYTLTISGVECADAASYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTEVVVKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 42)

[0175]

[0176] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAVGWVRQAPGKGLEWIGIIGRNGNT
WYASWARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGYGRSVAYYVFNIWGPGT
LVTVSS (서열번호 43).

[0177]

[0178] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAVGWVRQAPGKGLEWIGIIGRNGNT
WYASWARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGYGRSVAYYVFNIWGPGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK (서열번호 44).

[0179]

[0180] 본 발명은 추가로 서열번호 41의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 42의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 45; 서열번호 46; 및 서열번호 47의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 43의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 44의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 48; 서열번호 49; 및 서열번호 50의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0181] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 41 또는 서열번호 42의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 43 또는 서열번호 44의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0182] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 41의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 42의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 45; 서열번호 46; 및

서열번호 47의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0183] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 43의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 44의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 48; 서열번호 49; 및 서열번호 50의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0184] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 41의 가변 경쇄 영역; 서열번호 43의 가변 중쇄 영역; 서열번호 41의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 45; 서열번호 46; 및 서열번호 47); 및 서열번호 43의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 48; 서열번호 49; 및 서열번호 50).

[0185] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 42 및 서열번호 44를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab5이다.

[0186] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab5에 대해, Fab 단편은 서열번호 41의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 43의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 41 및/또는 서열번호 43의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0187] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab5의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab5 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0188] *항체 Ab6*

[0189] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab6 또는 그의 단편, 또는 Ab6과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESG
VPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKR

[0190] (서열번호 51).

[0191] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESG
VPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0192] (서열번호 52).

[0193] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRN
GNTWYASSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVF

[0194] NIWGPGTLVTVSS (서열번호 53).

[0195] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또

는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRN
GNTWYASSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVF
NIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열번호 54).

[0196]

[0197] 본 발명은 추가로 서열번호 51의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 52의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 53의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 54의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0198] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 51 또는 서열번호 52의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 53 또는 서열번호 54의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0199] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 51의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 52의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0200] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 53의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 54의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0201] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 51의 가변 경쇄 영역; 서열번호 53의 가변 중쇄 영역; 서열번호 51의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57); 및 서열번호 53의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60).

[0202] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 52 및 서열번호 54를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab6이다.

[0203] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab6에 대해, Fab 단편은 서열번호 51의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 53의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 51 및/또는 서열번호 53의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0204] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab6의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab6 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0205] *항체 Ab7*

[0206] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab7 또는 그의 단편, 또는 Ab7과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

ADVVMTQTPASVSQPVGGTVTIKCQASEDIYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTL
ASGVPSRFKGSGSGTEYTLTISGLECADAATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTEVVV
KR (서열번호 61).

[0207]

[0208] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

ADVVMTQTPASVSQPVGGTVTIKCQASEDIYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTL
ASGVPSRFKGSGSGTEYTLTISGLECADAATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 62).

[0209]

[0210] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTS
AYYASWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAAYGGYPATFDPWGP
GTLVTVSS (서열번호 63).

[0211]

[0212] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTS
AYYASWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAAYGGYPATFDPWGP
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (서열번호 64).

[0213]

[0214] 본 발명은 추가로 서열번호 61의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 62의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 65; 서열번호 66; 및 서열번호 67의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 63의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 64의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 68; 서열번호 69; 및 서열번호 70의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0215] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 61 또는 서열번호 62의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 63 또는 서열번호 64의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0216] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 61의 가변 경쇄 서열 또는 서

열번호 62의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 65; 서열번호 66; 및 서열번호 67의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0217] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 63의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 64의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 68; 서열번호 69; 및 서열번호 70의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0218] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 61의 가변 경쇄 영역; 서열번호 63의 가변 중쇄 영역; 서열번호 61의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 65; 서열번호 66; 및 서열번호 67); 및 서열번호 63의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 68; 서열번호 69; 및 서열번호 70).

[0219] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 62 및 서열번호 64를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab7이다.

[0220] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab7에 대해, Fab 단편은 서열번호 61의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 63의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 61 및/또는 서열번호 63의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0221] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab7의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab7 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0222] *항체 Ab8*

[0223] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab8 또는 그의 단편, 또는 Ab8과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNLLAWYQQKPGKVPKLLIYSASTLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTKVEIKR

[0224] (서열번호 71).

[0225] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNLLAWYQQKPGKVPKLLIYSASTLASG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0226] (서열번호 72).

[0227] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTS
AYYASSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSYAAYGGYPATFDP
WGQGTLVTVSS (서열번호 73).

[0228]

[0229] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTS
AYYASSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSYAAYGGYPATFDP
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ

[0230] KSLSLSPGK (서열번호 74).

[0231] 본 발명은 추가로 서열번호 71의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 72의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 75; 서열번호 76; 및 서열번호 77의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 73의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 74의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 78; 서열번호 79; 및 서열번호 80의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0232] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 71 또는 서열번호 72의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 73 또는 서열번호 74의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0233] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 71의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 72의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 75; 서열번호 76; 및 서열번호 77의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0234] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 73의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 74의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 78; 서열번호 79; 및 서열번호 80의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0235] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 71의 가변 경쇄 영역; 서열번호 73의 가변 중쇄 영역; 서열번호 71의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 75; 서열번호 76; 및 서열번호 77); 및 서열번호 73의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 78; 서열번호 79; 및 서열번호 80).

[0236] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 72 및 서열번호 74를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab8이다.

[0237] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab8에 대해, Fab 단편은 서열번호 71의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 73의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 71 및/또는 서열번호 73의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0238] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab8의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab8 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0239] *항체 Ab9*

[0240] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab9 또는 그의 단편, 또는 Ab9와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASENIGSYLAWYQQKPGQPPELLIYRASTLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKR

[0241] (서열번호 81).

[0242] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASENIGSYLAWYQQKPGQPPELLIYRASTLAS
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0243] (서열번호 82).

[0244] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGT
AYYASWAKGRFTISKTSTTVELKITSPTIEDTATYFCARETPVNYYLDIWGQGTLVT

[0245] VSS (서열번호 83).

[0246] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGT
AYYASWAKGRFTISKTSTTVELKITSPTIEDTATYFCARETPVNYYLDIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0247] (서열번호 84).

[0248] 본 발명은 추가로 서열번호 81의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 82의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 85; 서열번호 86; 및 서열번호 87의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 83의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 84의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 88; 서열번호 89; 및 서열번호 90의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0249] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 81 또는 서열번호 82의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 83 또는 서열번호 84의 폴리펩타이드 서열을 포함하거

나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0250] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 81의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 82의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 85; 서열번호 86; 및 서열번호 87의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0251] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 83의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 84의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 88; 서열번호 89; 및 서열번호 90의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0252] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 81의 가변 경쇄 영역; 서열번호 83의 가변 중쇄 영역; 서열번호 81의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 85; 서열번호 86; 및 서열번호 87); 및 서열번호 83의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 88; 서열번호 89; 및 서열번호 90).

[0253] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 82 및 서열번호 84를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab9이다.

[0254] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab9에 대해, Fab 단편은 서열번호 81의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 83의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 81 및/또는 서열번호 83의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0255] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab9의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab9 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0256] *항체 Ab10*

[0257] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab10 또는 그의 단편, 또는 Ab10와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIGSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTKVEIKR

[0258] (서열번호 91).

[0259] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIGSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0260] (서열번호 92).

[0261] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYG
GTAYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARETPVNYYLDIWG
QGTLVTVSS (서열번호 93).

[0262]

[0263] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYG
GTAYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARETPVNYYLDIWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK (서열번호 94).

[0264]

[0265] 본 발명은 추가로 서열번호 91의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 92의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 95; 서열번호 96; 및 서열번호 97의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 93의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 94의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 98; 서열번호 99; 및 서열번호 100의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0266] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 91 또는 서열번호 92의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 93 또는 서열번호 94의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0267] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 91의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 92의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 95; 서열번호 96; 및 서열번호 97의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0268] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 93의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 94의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 98; 서열번호 99; 및 서열번호 100의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0269] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 91의 가변 경쇄 영역; 서열번호 93의 가변 중쇄 영역; 서열번호 91의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 95; 서열번호 96; 및 서열번호 97); 및 서열번호 93의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 98; 서열번호 99; 및 서열번호 100).

[0270] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 92 및 서열번호 94를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab10이다.

[0271] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab10에 대해, Fab 단편은 서열번호 91의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 93의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 91 및/또는 서열번호 93의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0272] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab10의 효소적 분해(예를 들어,

파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab10 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0273] *항체 Ab11*

[0274] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab11 또는 그의 단편, 또는 Ab11과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIVTNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLAS
GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYFCQSYDGFNSAGFGGGTEVVVKR

[0275] (서열번호 101).

[0276] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIVTNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLAS
GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYFCQSYDGFNSAGFGGGTEVVVKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0277] (서열번호 102)

[0278] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEYIGLISYDGNT
YYATWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQ

[0279] GTLVTVSS (서열번호 103).

[0280] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEYIGLISYDGNT
YYATWAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

[0281] LSPGK (서열번호 104).

[0282] 본 발명은 추가로 서열번호 101의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 102의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 105; 서열번호 106; 및 서열번호 107의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 103의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 104의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 108; 서열번호 109; 및 서열번호 110의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중

쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0283] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 101 또는 서열번호 102의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 103 또는 서열번호 104의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0284] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 101의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 102의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 105; 서열번호 106; 및 서열번호 107의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0285] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 103의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 104의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 108; 서열번호 109; 및 서열번호 110의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0286] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 101의 가변 경쇄 영역; 서열번호 103의 가변 중쇄 영역; 서열번호 101의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 105; 서열번호 106; 및 서열번호 107); 및 서열번호 103의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 108; 서열번호 109; 및 서열번호 110).

[0287] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 102 및 서열번호 104를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab11이다.

[0288] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab11에 대해, Fab 단편은 서열번호 101의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 103의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 101 및/또는 서열번호 103의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0289] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab11의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab11 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0290] *항체 Ab12*

[0291] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab12 또는 그의 단편, 또는 Ab12와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIVTNLAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGGTKVEIKR

[0292] (서열번호 111).

[0293] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIVTNLAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0294] (서열번호 112).

[0295] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEWVGLISYD
GNTYYATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSLYAGPNAGIGP

[0296] FNIWGQGTLVTVSS (서열번호 113).

[0297] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEWVGLISYD
GNTYYATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSLYAGPNAGIGP
FNIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY

[0298] TQKSLSLSPGK (서열번호 114).

[0299] 본 발명은 추가로 서열번호 111의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 112의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 115; 서열번호 116; 및 서열번호 117의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 113의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 114의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 118; 서열번호 119; 및 서열번호 120의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0300] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 111 또는 서열번호 112의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 113 또는 서열번호 114의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0301] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 111의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 112의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 115; 서열번호 116; 및 서열번호 117의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0302] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 113의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 114의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 118; 서열번호 119; 및 서열번호 120의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0303] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 111의 가변 경쇄 영역; 서열번호 113의 가변 중쇄 영역; 서열번호 111의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 115; 서열번호 116; 및 서열번호 117); 및 서열번호 113의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 118; 서열번호 119; 및 서열번호 120).

[0304] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 112 및 서열번호 114를 포함하거나

또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab12이다.

[0305] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab12에 대해, Fab 단편은 서열번호 111의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 113의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 111 및/또는 서열번호 113의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0306] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab12의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab12 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0307] *항체 Ab13*

[0308] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab13 또는 그의 단편, 또는 Ab13과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTL
ASGVPSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTEVVVK

[0309] R (서열번호 121).

[0310] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTL
ASGVPSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTEVVVK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0311] (서열번호 122).

[0312] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEE
TNYASWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVDIGIDMWGPGTL

[0313] VTVSS (서열번호 123).

[0314] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEE
TNYASWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVDIGIDMWGPGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (서열번호 124).

[0315]

[0316] 본 발명은 추가로 서열번호 121의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 122의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 125; 서열번호 126; 및 서열번호 127의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 123의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 124의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 128; 서열번호 129; 및 서열번호 130의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0317] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 121 또는 서열번호 122의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 123 또는 서열번호 124의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0318] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 121의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 122의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 125; 서열번호 126; 및 서열번호 127의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0319] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 123의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 124의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 128; 서열번호 129; 및 서열번호 130의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0320] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 121의 가변 경쇄 영역; 서열번호 123의 가변 중쇄 영역; 서열번호 121의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 125; 서열번호 126; 및 서열번호 127); 및 서열번호 123의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 128; 서열번호 129; 및 서열번호 130).

[0321] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 122 및 서열번호 124를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab13이다.

[0322] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab13에 대해, Fab 단편은 서열번호 121의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 123의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 121 및/또는 서열번호 123의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0323] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab13의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab13 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0324] *항체 Ab14*

[0325] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab14 또는 그의 단편, 또는 Ab14와 동일 또는 중첩되는 에피토

프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKR
(서열번호 131).

[0326]

[0327] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 132).

[0328]

[0329] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFS
NEETNYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVDIGIDM
WGPGTLVTVSS (서열번호 133).

[0330]

[0331] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFS
NEETNYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVDIGIDM
WGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK (서열번호 134).

[0332]

[0333] 본 발명은 추가로 서열번호 131의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 132의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 135; 서열번호 136; 및 서열번호 137의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 133의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 134의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 138; 서열번호 139; 및 서열번호 140의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0334] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 131 또는 서열번호 132의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 133 또는 서열번호 134의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0335] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 131의 가변 경쇄 서열 또는

서열번호 132의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 135; 서열번호 136; 및 서열번호 137의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0336] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 133의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 134의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 138; 서열번호 139; 및 서열번호 140의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0337] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 131의 가변 경쇄 영역; 서열번호 133의 가변 중쇄 영역; 서열번호 131의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 135; 서열번호 136; 및 서열번호 137); 및 서열번호 133의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 138; 서열번호 139; 및 서열번호 140).

[0338] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 132 및 서열번호 134를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab14이다.

[0339] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab14에 대해, Fab 단편은 서열번호 131의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 133의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 131 및/또는 서열번호 133의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0340] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab14의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab14 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0341] *항체 Ab15*

[0342] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab15 또는 그의 단편, 또는 Ab15와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYDASN
LPSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDTDNGFGGGTEVVV
KR (서열번호 141).

[0343]

[0344] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYDASN
LPSGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDTDNGFGGGTEVVV
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 142).

[0345]

[0346] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGIIWSGGTYY
ATWAKGRFTISKTSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAAGGGSIYDVWGPGTLVTVSS
(서열번호 143).

[0347]

[0348] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGIIWSGGTYY
ATWAKGRFTISKTSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAAGGGSIYDVWGPGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0349] (서열번호 144).

[0350] 본 발명은 추가로 서열번호 141의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 142의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 145; 서열번호 146; 및 서열번호 147의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 143의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 144의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 148; 서열번호 149; 및 서열번호 150의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0351] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 141 또는 서열번호 142의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 143 또는 서열번호 144의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0352] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 141의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 142의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 145; 서열번호 146; 및 서열번호 147의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0353] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 143의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 144의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 148; 서열번호 149; 및 서열번호 150의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0354] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 141의 가변 경쇄 영역; 서열번호 143의 가변 중쇄 영역; 서열번호 141의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 145; 서열번호 146; 및 서열번호 147); 및 서열번호 143의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 148; 서열번호 149; 및 서열번호 150).

[0355] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 142 및 서열번호 144를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab15이다.

[0356] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab15에 대해, Fab 단편은 서열번호 141의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 143의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 141 및/또는 서열번호 143의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0357] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab15의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab15 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0358] *항체 Ab16*

[0359] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab16 또는 그의 단편, 또는 Ab16과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQNIGNDLSWYQQKPGQPPELLIYSTSKLAT
GVPKRFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGVYSYISDDGNAFGGGTEVVVKR
(서열번호 151).

[0360]

[0361] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQNIGNDLSWYQQKPGQPPELLIYSTSKLAT
GVPKRFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGVYSYISDDGNAFGGGTEVVVKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 152).

[0362]

[0363] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

QSVEEFGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTT
YYASWAKGRFFISKTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCARDAGVTVDGYGYYFNIWGP
GTLVTVSS (서열번호 153).

[0364]

[0365] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

QSVEEFGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTT
YYASWAKGRFFISKTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCARDAGVTVDGYGYYFNIWGP
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (서열번호 154).

[0366]

[0367] 본 발명은 추가로 서열번호 151의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 152의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 155; 서열번호 156; 및 서열번호 157의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 153의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 154의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 158; 서열번호 159; 및 서열번호 160의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0368] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 151 또는 서열번호 152의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 153 또는 서열번호 154의 폴리펩타이드 서열을 포함

하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0369] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 151의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 152의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 155; 서열번호 156; 및 서열번호 157의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0370] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 153의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 154의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 158; 서열번호 159; 및 서열번호 160의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0371] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 151의 가변 경쇄 영역; 서열번호 153의 가변 중쇄 영역; 서열번호 151의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 155; 서열번호 156; 및 서열번호 157); 및 서열번호 153의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 158; 서열번호 159; 및 서열번호 160).

[0372] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 152 및 서열번호 154를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab16이다.

[0373] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab16에 대해, Fab 단편은 서열번호 151의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 153의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 151 및/또는 서열번호 153의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0374] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab16의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab16 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0375] *항체 Ab17*

[0376] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab17 또는 그의 단편, 또는 Ab17과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLES
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVVK
[0377] R (서열번호 161).

[0378] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLES
GVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVVK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
[0379] (서열번호 162).

[0380] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGDTT
YYASWAKGRFTISKTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGPGTLVT
VSS (서열번호 163).

[0381]

[0382] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGDTT
YYASWAKGRFTISKTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGPGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열번호 164).

[0383]

[0384] 본 발명은 추가로 서열번호 161의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 162의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 165; 서열번호 166; 및 서열번호 167의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 163의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 164의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 168; 서열번호 169; 및 서열번호 170의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0385] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 161 또는 서열번호 162의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 163 또는 서열번호 164의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0386] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 161의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 162의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 165; 서열번호 166; 및 서열번호 167의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0387] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 163의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 164의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 168; 서열번호 169; 및 서열번호 170의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0388] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 161의 가변 경쇄 영역; 서열번호 163의 가변 중쇄 영역; 서열번호 161의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 165; 서열번호 166; 및 서열번호 167); 및 서열번호 163의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 168; 서열번호 169; 및 서열번호 170).

[0389] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 162 및 서열번호 164를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab17이다.

[0390] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab17에 대해, Fab 단편은 서열번호 161의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 163의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 161 및/또는 서열번호 163의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0391] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab17의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab17 또는 그의 Fab 단편

은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0392] *항체 Ab18*

[0393] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab18 또는 그의 단편, 또는 Ab18과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQTISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLES
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTKVEIKR

[0394] (서열번호 171).

[0395] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQTISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLES
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0396] (서열번호 172).

[0397] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSGYNLVWVRQAPGKGLEWVGFISYG
DTTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETANTYDYGIW

[0398] GQGTLVTVSS (서열번호 173).

[0399] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSGYNLVWVRQAPGKGLEWVGFISYG
DTTYYASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETANTYDYGIW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK

[0400] SLSLSPGK (서열번호 174).

[0401] 본 발명은 추가로 서열번호 171의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 172의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 175; 서열번호 176; 및 서열번호 177의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 173의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 174의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 178; 서열번호 179; 및 서열번호 180의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0402] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 171 또는 서열번호 172의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 173 또는 서열번호 174의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0403] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 171의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 172의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 175; 서열번호 176; 및 서열번호 177의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0404] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 173의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 174의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 178; 서열번호 179; 및 서열번호 180의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0405] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 171의 가변 경쇄 영역; 서열번호 173의 가변 중쇄 영역; 서열번호 171의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 175; 서열번호 176; 및 서열번호 177); 및 서열번호 173의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 178; 서열번호 179; 및 서열번호 180).

[0406] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 172 및 서열번호 174를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab18이다.

[0407] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab18에 대해, Fab 단편은 서열번호 171의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 173의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 171 및/또는 서열번호 173의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0408] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab18의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab18 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0409] *항체 Ab19*

[0410] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab19 또는 그의 단편, 또는 Ab19와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTL
ASGVPSRFKGSGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYSSSSDNAFGGGTEVVVK

[0411] R (서열번호 181).

[0412] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTL
ASGVPSRFKGSGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYSSSSDNAFGGGTEVVVK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0413] (서열번호 182).

[0414] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEASGGRLVMPGGSLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNE
ETNYATWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVEIAIDMWGQGT
LVTVSS (서열번호 183).

[0415]

[0416] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 항체를 포함한다:

QSVEASGGRLVMPGGSLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNE
ETNYATWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVEIAIDMWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK (서열번호 184).

[0417]

[0418] 본 발명은 추가로 서열번호 181의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 182의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 185; 서열번호 186; 및 서열번호 187의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 183의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 184의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 188; 서열번호 189; 및 서열번호 190의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0419] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 181 또는 서열번호 182의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 183 또는 서열번호 184의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0420] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 181의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 182의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 185; 서열번호 186; 및 서열번호 187의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0421] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 183의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 184의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 188; 서열번호 189; 및 서열번호 190의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0422] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 181의 가변 경쇄 영역; 서열번호 183의 가변 중쇄 영역; 서열번호 181의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 185; 서열번호 186; 및 서열번호 187); 및 서열번호 183의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 188; 서열번호 189; 및 서열번호 190).

[0423] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 182 및 서열번호 184를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab19이다.

[0424] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab19에 대해, Fab 단편은 서열번호 181의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 183의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 181 및/또는 서열번호 183의

첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0425] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab19의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab19 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0426] *항체 Ab20*

[0427] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab20 또는 그의 단편, 또는 Ab20과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKR

[0428] (서열번호 191).

[0429] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0430] (서열번호 192)

[0431] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFS
NEETNYATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVEIAIDM
WGQGTLVTVSS (서열번호 193).

[0432]

[0433] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFS
NEETNYATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVEIAIDM
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK (서열번호 194).

[0434]

[0435] 본 발명은 추가로 서열번호 191의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 192의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 195; 서열번호 196; 및 서열번호 197의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 193의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 194의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 198; 서열번호 199; 및 서열번호 200의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들

폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0436] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 191 또는 서열번호 192의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 193 또는 서열번호 194의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0437] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 191의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 192의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 195; 서열번호 196; 및 서열번호 197의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0438] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 193의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 194의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 198; 서열번호 199; 및 서열번호 200의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0439] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 191의 가변 경쇄 영역; 서열번호 193의 가변 중쇄 영역; 서열번호 191의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 195; 서열번호 196; 및 서열번호 197); 및 서열번호 193의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 198; 서열번호 199; 및 서열번호 200).

[0440] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 192 및 서열번호 194를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab20이다.

[0441] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF 또는 MetMab 유사 1가 작용제에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab20에 대해, Fab 단편은 서열번호 191의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 193의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 191 및/또는 서열번호 193의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0442] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab20의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab20 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0443] *항체 Ab21*

[0444] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 항체 Ab21 또는 그의 단편, 또는 Ab21과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 항체 또는 항체 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 항체 또는 항체 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESG
VPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKR

[0445] (서열번호 51).

[0446] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESG
VPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 401).

[0447]

[0448] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRN
GNTWYASSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVF
NIWGPGTLVTVSS (서열번호 53).

[0449]

[0450] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 키메라 또는 인간화된 항체를 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRN
GNTWYASSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVF
NIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (서열번호 402).

[0451]

[0452] 본 발명은 추가로 서열번호 51의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 401의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 53의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 402의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0453] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 51 또는 서열번호 401의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 53 또는 서열번호 402의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0454] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 51의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 401의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0455] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 53의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 402의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0456] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 51의 가변 경쇄 영역; 서열번호 53의 가변 중쇄 영역; 서열번호 51의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57); 및 서열번호 53의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60).

[0457] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 인간화된 항-NGF 항체는 서열번호 401 및 서열번호 402를 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Ab21이다.

[0458] 본 발명의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 항체 단편은 본 명세서에 기재된 NGF에 대해 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab21에 대해, Fab 단편은 서열번호 51의 가변 경쇄 서열 및 서열번호 53의 가변 중쇄 서열을 포함한다. 본 발명의 이 실시형태는 NGF에 대한 결합 특이성을 보유하는 동안 상기 Fab 내에서 서열번호 51 및/또는 서열번호 53의 첨가, 결실 및 변이체를 추가로 생각한다.

[0459] 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 Ab21의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab21 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0460] *항체 단편 Fab1*

[0461] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 Fab1과 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 Fab 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 Fab 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 Fab 항체 단편을 포함한다:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESG
VPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0462] (서열번호 405).

[0463] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 Fab 항체 단편을 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRN
GNTWYASSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVF
NIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVE

[0464] PKSCDKTH (서열번호 406).

[0465] 본 발명은 추가로 서열번호 51의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 405의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 53의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 406의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0466] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 51 또는 서열번호 405의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 53 또는 서열번호 406의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0467] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 51의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 405의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0468] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 53의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 406의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0469] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 51의 가변 경쇄 영역; 서열번호 53의 가변 중쇄 영역; 서열번호 51의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57); 및 서열번호 53의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60).

[0470] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 항-NGF 항체 단편은 서열번호 405 및 서열번호 406을 포함하고, 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 하나를 갖는 Fab1이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 항체 단편 Fab1은 Ab21의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다.

[0471] *항체 단편 Fab2*

[0472] 한 가지 대표적인 실시형태에서, 본 발명은 Fab2와 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 Fab 단편, 및 단독으로 또는 다른 활성제, 예를 들어 NSAID 또는 오피오이드 진통제 또는 다른 생물학적 작용제와 함께 통증 또는 무통증을 치료하거나 또는 예방하는 것에서 이들의 용도를 제공하되, 상기 Fab 단편은 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, 또한 p75와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 통증을 억제하거나 방지한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 경쇄 서열을 소유하는 Fab 항체 단편을 포함한다:

[0473] DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESG
VPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 407).

[0474] 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 가지며, 이하에 제시되는 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는 Fab 항체 단편을 포함한다:

[0475] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRN
GNTWYASSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVF
NIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVE
PKSCDKTH (서열번호 408).

[0476] 본 발명은 추가로 서열번호 51의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 407의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상 및/또는 서열번호 53의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 408의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상, 또는 이들 폴리펩타이드 서열의 조합을 포함하는 항체를 고려한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 단편은 다음 모두를 포함하여, CDR 중 하나 이상의 조합, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 및 상기 제시한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0477] 본 발명은 또한 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 51 또는 서열번호 407의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 단편은 서열번호 53 또는 서열번호 408의 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0478] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 51의 가변 경쇄 서열 또는 서열번호 407의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 이들로 이루어진다.

[0479] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 서열번호 53의 가변 중쇄 서열 또는 서열번호 408의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)에 대응되는 서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60의 폴리펩타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다.

[0480] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편 중 하나 이상을 포함하는 항체 단편을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 모두를 포함하여 1, 2, 3 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어진다: 서열번호 51의 가변 경쇄 영역; 서열번호 53의 가변 중쇄 영역; 서열번호 51의 가변 경쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 55; 서열번호 56; 및 서열번호 57); 및 서열번호 53의 가변 중쇄 영역의 상보성-결정 영역(서열번호 58; 서열번호 59; 및 서열번호 60).

[0481] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 항-NGF 항체 단편은 서열번호 407 및 서열번호 408을 포함하거나 또는 대안적으로 이들로 이루어지고 본 명세서에 제시된 생물학적 활성 중 적어도 하나를 갖는 Fab1이다.

[0482] 본 명세서에 기재된 본 발명의 다른 실시형태에서(이하참조), Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 박테리아 또는 효모 세포(예를 들어 이배체 피키아와 같은 이배체 효모) 및 다른 효모 균주 내 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 항체 단편 Fab2는 본 명세서의 실시예에 기재된 프로토콜을 사용하여 피키아 파스토리스에서 발현에 의해 생성될 수 있다.

[0483] 다른 실시형태에서, 항체 단편은 다음의 비제한적 형태 중 하나 이상으로 존재할 수 있다: Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv 및 단일 쇄 Fv 항체 형태. 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-NGF 항체는 이하에 제시되는 서열을 포함하는 카파 불변 경쇄 서열을 추가로 포함한다:

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(서열번호 412).

[0484]

[0485] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-NGF 항체는 이하에 제시되는 서열을 포함하는 감마-1 불변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 추가로 포함한다:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK (서열번호 413).

[0486]

[0487] 다른 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193 또는 402, 또는 이들의 변이체로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열을 포함하고; 서열번호 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191 또는 401, 또는 이들의 변이체로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열을 추가로 포함하는 단리된 항-NGF 항체를 고려하되, 상기 V_H 또는 V_L 폴리펩타드에서 프레임워크 잔기(FR 잔기) 중 하나 이상은 NGF에 특이적으로 결합되는 항-NGF 항체를 야기하는 다른 아미노산 잔기로 치환되었다. 이들 변이체는 바람직하게는 앞서 언급한 가변 폴리펩타이드와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 것이고, NGF에 결합되는 항체 또는 항체 단편을 야기한다. 본 발명은 이들 항체의 인간화된 형태 및 키메라 형태를 고려한다. 키메라 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 또는 IgG19 불변 영역으로부터 유래된 Fc를 포함할 수 있다.

[0488] 본 발명의 일 실시형태에서, 항체 또는 V_H 또는 V_L 폴리펩타이드는 본 명세서에 언급된 인간화 과정의 개시 전 하나 이상의 토끼 B 세포 집단으로부터 유래되거나 또는 선택될 수 있다.

[0489] 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체 및 그의 단편은 p75 또는 TrkA에 대한 결합 특이성을 갖지 않는다.

본 발명의 추가 실시형태에서, 항-NGF 항체 및 그의 단편은 p75 및/또는 TrkA와 NGF의 결합을 억제한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체 및 그의 단편은 TrkA 및/또는 그의 멀티머(multimer)와 NGF의 결합을 억제하고/하거나 이들의 생물학적 효과를 길항한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체 및 그의 단편은 p75 및/또는 그의 멀티머와 NGF의 결합 및 TrkA 및/또는 그의 멀티머와 NGF의 결합을 억제하고, p75 및 TrkA의 생물학적 효과를 길항한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체 및 그의 단편은 TrkA 및/또는 그의 멀티머와 NGF의 결합을 억제하고, p75와 NGF의 상호작용을 상당하게 억제하지 않는다. 본 발명의 항체 및 항체 단편은 그의 결합 선택성에 의존하며, 바람직하게는 p75 및 TrkA의 생물학적 효과 중 하나 이상을 길항한다.

[0490] 본 명세서에 언급한 바와 같이, 항체 및 그의 단편은 효과기 모이어티, 예컨대 화학적 링커, 검출가능한 모이어티, 예컨대 형광 염료, 효소, 기질, 생발광 물질, 방사성 물질, 화학 발광 모이어티, 또는 기능성 모이어티, 예컨대 스트렙타비딘, 아비딘 또는 바이오틴, 사이토톡신, 세포독성제 및 방사성 물질을 첨가하기 위하여 번역 후에 변형될 수 있다. 추가로, 대상 항체 및 항체 단편은 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)과 같은 수용성 폴리머의 직접적 또는 간접적 부착에 의하는 것과 같이 순환 시간 또는 반감기에 영향을 미치도록 변형될 수 있다.

[0491] 검출가능한 모이어티에 대해, 추가적인 대표적인 효소는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 호스래디쉬 퍼옥시다제, 아세틸콜린에스터라제, 알칼린 포스파타제, *베타*-갈락토시다제 및 루시퍼라제를 포함한다. 추가적인 대표적 형광 물질은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 로다민, 플루오레세인, 플루오레세인 아이소티오시아네이트, 움벨리페론, 다이클로로트라이아지닐아민, 피코에리트린 및 단실 클로라이드를 포함한다. 추가적인 대표적 화학발광 모이어티는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 루미놀을 포함한다. 추가적인 대표적 생발광 물질은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 루시페린 및 에쿼린을 포함한다. 추가적인 대표적 방사성 물질은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 요오드 125(^{125}I), 탄소 14(^{14}C), 황 35(^{35}S), 트리튬(^{3}H) 및 인 32(^{32}P)을 포함한다.

[0492] 기능성 모이어티에 대해, 대표적인 세포독성제는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 메토트렉세이트, 아미노프테린, 6-머캅토퓨린, 6-티오구아닌, 사이타라빈, 5-플루오로유라실 데카바진; 알킬화제, 예컨대 메클로르에타민, 티오에파 클로람뷰실, 멜팔란, 카무스틴(BSNU), 미토마이신 C, 로무스틴(CCNU), 1-메틸나이트로소유레아, 사이클로소스파마이드, 메클로르에타민, 부설판, 다이브로모만니톨, 스트렙토조토신, 마이토마이신 C, 시스-다이클로로다이아민 플래티늄(II)(DDP) 시스플라틴 및 카보플라틴(파라플라틴); 안트라사이클린은 다우노루비신(예전에 다우노마이신), 독소루비신(아드리아마이신), 데토루비신, 카미노마이신, 이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론 및 비산트렌을 포함하고; 항생제는 닥티노마이신(악티노마이신 D), 블레오마이신, 칼리키아미신, 미트라마이신, 및 안트라마이신(AMC)을 포함하며; 및 항유사분열제, 예컨대 빈카 알칼로이드, 빈크리스틴 및 빈블라스틴을 포함한다. 다른 세포독성제는 파클리탁셀(탁솔), 리신, 슈도모나스 엑소톡신, 젬시타빈, 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티듐 브로마이드, 에메틴, 에토포사이드, 테노포사이드, 콜키신, 다이하이드록시 안트라신 다이온, 1-데하이드로테스토스테론, 글루코콜티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 퓨로마이신, 프로카바진, 하이드록시유레아, 아스파라기나제, 콜티코스테로이드, 마이토탄(O,P'-(DDD)), 인터페론 및 이들 세포독성제의 혼합물을 포함한다.

[0493] 추가 세포독성제는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 화학치료제, 예컨대 카보플라틴, 시스플라틴, 파클리탁셀, 젬시타빈, 칼리키아미신, 독소루비신, 5-플루오로유라실, 미토마이신 C, 악티노마이신 D, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴 및 블레오마이신을 포함한다. 식물 및 박테리아로부터의 독성 효소, 예컨대 리신, 디프테리아 독소 및 슈도모나스 독소는 인간화된 또는 키메라 항체 또는 이들의 결합 단편에 컨쥬게이트되어 세포-유형-특이적-사멸 시약을 만들 수 있다(Youle, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5483 (1980); Gilliland, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980); Krolick, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980)).

[0494] 다른 세포독성제는 미국특허 제6,653,104호에서 골든버그(Goldenberg)에 의해 기재된 세포독성 리보뉴클레아제를 포함한다. 본 발명의 실시형태는 또한 복합체 형성제의 사용과 함께 또는 복합체 형성제를 사용하지 않고, 알파 또는 베타 입자를 방출하는 방사성핵종이 항체 또는 그의 결합 단편에 결합되는 방사성 면역 컨쥬게이트에 관한 것이다. 이러한 방사성핵종은 베타-방사체(emitter), 예컨대 인-32(^{32}P), 스칸듐-47(^{47}Sc), 구리-67(^{67}Cu), 갈륨-67(^{67}Ga), 이트륨-88(^{88}Y), 이트륨-90(^{90}Y), 요오드-125(^{125}I), 요오드-131(^{131}I), 사마륨-153(^{153}Sm), 루테튬-177(^{177}Lu), 레늄-186 (^{186}Re) 또는 레늄-188(^{188}Re), 및 알파-방사체, 예컨대 아스타틴-211(^{211}At), 납-212(^{212}Pb), 비스무트-212(^{212}Bi) 또는 -213(^{213}Bi) 또는 악티늄-225(^{225}Ac)을 포함한다.

[0495] 예를 들어 문헌[Hunter *et al*, Nature 144:945 (1962); David *et al*, Biochemistry 13:1014 (1974); Pain *et al*, J. Immunol. Meth. 40:219 (1981); 및 Nygren, J., Histochem. and Cytochem. 30:407 (1982)]에 의해 기재되는 것과 같은 검출가능한 모이어티 등에 항체 또는 그의 결합 단편을 컨쥬게이트하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0496] 또한, 항체 또는 항체 단편은 페길화에 의하는 것과 같이 반감기 또는 순환 시간에 영향을 미치도록 변형될 수 있다. 항체 또는 그의 단편은 또한 폴리펩타이드의 증가된 용해도, 안정성 및 순환 시간(생체내 반감기) 또는 감소된 면역원성과 같은 추가적인 이점을 제공하도록 화학적으로 변형될 수 있다(미국특허 제4,179,337호를 참조). 유도체화를 위한 화학적 모이어티는 수용성 폴리머, 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜, 에틸렌 글라이콜/프로필렌 글라이콜 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알코올 등으로부터 선택될 수 있다. 항체 및 그의 단편은 분자 내 무작위 위치에서, 또는 분자 내 사전결정된 위치에서 변형될 수 있고, 1, 2, 3 이상의 부착된 모이어티를 포함할 수 있다.

[0497] 폴리머는 임의의 분자량을 가질 수 있고, 분지되거나 또는 미분지일 수 있다. 폴리에틸렌 글라이콜에 대해, 바람직한 분자량은 조작 및 제조에서 용이함을 위해 약 1 kDa 내지 약 100 kDa(용어 "약"은 폴리에틸렌 글라이콜 제조에서, 일부 분자가 언급한 분자량 초과, 일부 미만의 무게일 것이라는 것을 표시함)이다. 원하는 치료 프로파일에 따라서 다른 크기가 사용될 수 있다(예를 들어, 원하는 서방출의 지속기간, 효과, 생물학적 활성 여부, 조작의 용이함, 항원성의 정도 또는 결여 및 치료 단백질 또는 유사체에 대한 폴리에틸렌 글라이콜의 다른 공지된 효과). 예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜은 약 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10,000, 10,500, 11,000, 11,500, 12,000, 12,500, 13,000, 13,500, 14,000, 14,500, 15,000, 15,500, 16,000, 16,500, 17,000, 17,500, 18,000, 18,500, 19,000, 19,500, 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 40,000, 50,000, 55,000, 60,000, 65,000, 70,000, 75,000, 80,000, 85,000, 90,000, 95,000 또는 100,000 kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 분지된 폴리에틸렌 글라이콜은, 예를 들어 미국특허 제5,643,575호; 문헌[Morpurgo *et al.*, Appl. Biochem. Biotechnol. 56:59-72 (1996); Vorobjev *et al.*, Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750 (1999); 및 Caliceti *et al.*, Bioconjug. Chem. 10:638-646 (1999)]에 기재되며, 그의 각각의 개시내용은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0498] 당업자에게 입수가능한 다수의 부착 방법이 있으며, 예를 들어 본 명세서에 참조로서 포함된 EP 0 401 384호(G-CSF에 PEG를 결합)를 참조하고, 또한 문헌[Malik *et al.*, Exp. Hematol. 20:1028-1035 (1992)](트레실 클로라이드를 사용하는 GM-CSF의 페길화를 보고)을 참조한다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜은 아미노산 잔기를 통해 유리 아미노 또는 카복실기와 같은 반응기를 통해 공유적으로 결합될 수 있다. 반응기는 활성화된 폴리에틸렌 글라이콜 분자가 결합되는 것이다. 유리 아미노기를 갖는 아미노산 잔기는 리신 잔기 및 N-말단 아미노산 잔기를 포함할 수 있으며; 유리 카복실기를 갖는 것은 아스팔트산 잔기 글루탐산 잔기 및 C-말단의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 설프하이드릴기는 또한 폴리에틸렌 글라이콜 분자를 부착하기 위한 반응기로서 사용될 수 있다. 치료적 목적을 위해 아미노기에서 부착, 예컨대 N-말단 또는 리신기에서 부착이 바람직하다.

[0499] 상기 시사된 바와 같이, 폴리에틸렌 글라이콜은 다수의 아미노산 잔기 중 어떤 것에 결합을 통해 단백질에 부착될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜은 리신, 히스티딘, 아스팔트산, 글루탐산 또는 시스테인 잔기에 공유 결합을 통해 폴리펩타이드에 연결될 수 있다. 하나 이상의 반응 화학은 특정 아미노산 잔기(예를 들어, 리신, 히스티딘, 아스팔트산, 글루탐산 또는 시스테인)에 또는 아미노산 잔기 중 하나 이상의 유형에(예를 들어, 리신, 히스티딘, 아스팔트산, 글루탐산, 시스테인 및 이들의 조합) 폴리에틸렌 글라이콜을 부착하기 위해 사용될 수 있다.

[0500] 대안적으로, 항체 또는 그의 단편은 알부민(이하로 제한되는 것은 아니지만, 재조합 인간 혈청 알부민 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함(예를 들어 본 명세서에 전문이 참조로서 포함되는 1999년 3월 2일 발행된 미국특허 제5,876,969호, 1998년 6월 16일 발행된 유럽특허 제 0 413 622호 및 미국특허 제5,766,883호를 참조)) 또는 트랜스페린 또는 페리틴과 같은 다른 순환 혈액 단백질과 융합을 통해 증가된 생체내 반감기를 가질 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩타이드 및/또는 항체(이들의 단편 또는 변이체를 포함)는 인간 혈청 알부민의 성숙 형태와 융합되며(즉, 유럽특허 제0 322 094호의 도 1 및 도 2에 나타내는 바와 같은 인간 혈청 알부민의 아미노산 1 내지 585), 이는 본 명세서에 전문이 참조로서 포함된다. 본 발명의 융합 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 또한 본 발명에 포함된다.

[0501] 본 명세서에 기재된 실시형태는 본 명세서에 제시된 항체, 항체 단편, 다이아바디, SMIP, 카멜바디, 나노바디, IgNAR, 폴리펩타이드, 가변 영역 및 CDR에 실질적으로 상동성인 변이체 및 동등물을 추가로 포함한다. 이들은,

예를 들어 보존적 치환 돌연변이(즉, 유사한 아미노산에 의한 하나 이상의 아미노산의 치환)을 함유할 수 있다. 예를 들어, 보존적 치환은 아미노산을 동일한 일반적 부류 내의 다른 아미노산으로 치환하는 것, 예를 들어 하나의 산성 아미노산을 다른 산성 아미노산으로, 하나의 염기성 아미노산을 다른 염기성 아미노산으로 또는 하나의 중성 아미노산을 다른 중성 아미노산으로 치환하는 것을 지칭한다. 보존적 아미노산 치환에 의해 의도되는 것은 당업계에 잘 공지되어 있다.

[0502] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 제시된 항체 단편, 가변 영역 및 CDR 중 하나 이상에 적어도 90% 이상의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 생각한다. 더 바람직하게는, 본 발명은 본 명세서에 제시된 항체 단편, 가변 영역 및 CDR의 폴리펩타이드 서열 중 어떤 하나 이상에 대해 적어도 95% 이상의 서열 동일성, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 96%, 97% 또는 98% 이상의 서열 동일성, 더욱더 바람직하게는 적어도 99% 이상의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 서열을 고려한다. 핵산과 아미노산 서열 사이의 상동성을 결정하기 위한 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있다.

[0503] 다른 실시형태에서, 본 발명은 추가로 항-NGF 활성을 추가로 갖는 본 명세서에 제시된 항체 단편, 가변 영역 및 CDR의 상기 인용된 폴리펩타이드 상동성을 고려한다. 항-NGF 활성의 비제한적 예는 본 명세서에 제시된다.

[0504] 다른 실시형태에서, 본 발명은 추가로 앞서 언급한 서열 중 어떤 것에 결합되는 항-유전자형(anti-idiotypic) 항체의 생성 및 사용을 고려한다. 대표적인 실시형태에서, 이러한 항-유전자형 항체는 항-NGF 항체의 효과를 조절하고, 감소시키거나 또는 중화하기 위해 항-NGF 항체를 받는 피험체에게 투여될 수 있었다. 이러한 항-유전자형 항체는 또한 항-NGF 항체의 존재를 특징으로 하는 자가면역 질병의 치료에 유용할 수 있었다. 이러한 항-유전자형 항체의 추가적인 대표적 사용은 본 발명의 항-NGF 항체의 검출을 위한 것, 예를 들어 피험체의 혈액 또는 다른 체액에 존재하는 항-NGF 항체의 수준을 모니터링하는 것이다.

[0505] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 다른 폴리뉴클레오타이드 서열 중 어떤 것으로 치환된 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 어떤 것을 포함하는 항-NGF 항체를 고려한다. 예를 들어, 제한없이, 본 발명은 본 명세서에 기재된 가변 경쇄 및 가변 중쇄 서열 중 어떤 것의 조합을 포함하는 항체를 고려하며, 추가로 본 명세서에 기재된 다른 CDR 중 어떤 것에 대해 본 명세서에 기재된 CDR 서열 중 어떤 것의 치환으로부터 초래된 항체를 고려한다.

[0506] ***추가적인 본 발명의 대표적 실시형태***

[0507] 다른 실시형태에서, 본 발명은 무결함 인간 NGF 폴리펩타이드 또는 단편 상에서 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체와 동일한 또는 중첩되는 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합되고/되거나 동일한 또는 중첩되는 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합을 위해 경쟁하는 하나 이상의 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편을 고려한다. 바람직한 실시형태에서, 항-인간 NGF 항체 또는 그의 단편은 무결함 인간 NGF 폴리펩타이드 또는 그의 단편 상에서 Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab15 또는 Ab16와 동일한 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합되고/되거나 동일한 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합을 위해 경쟁한다.

[0508] 본 발명의 바람직한 실시형태는 NGF에 대해 결합 특이성을 가지고, p75 및 TrkA 수용체에 NGF의 결합에 의해 매개되는 생물학적 활성을 억제하는 키메라 또는 인간화된 항체 및 그의 단편(Fab 단편을 포함)에 관한 것이다. 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 키메라 또는 인간화된 항-NGF 항체는 Ab1, Ab2, Ab5-Ab14 또는 Ab17-Ab21로부터 선택된다.

[0509] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태는 NGF에 결합될 수 있고, TrkA 수용체에 NGF의 결합에 의해 매개되는 생물학적 활성을 선택적으로 억제할 수 있는 반면, p75 수용체에 NGF의 결합에 의해 매개되는 생물학적 활성을 상당하게 억제하지 않는 키메라 또는 인간화된 항체 및 그의 단편에 관한 것이다. 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 키메라 또는 인간화된 항-NGF 항체는 앞서 언급한 항체 중 어떤 것과 경쟁하거나 또는 동일 또는 중첩되는 에피토프에 결합되는 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16 또는 항체 및 항체 단편으로부터 선택된다. 본 발명의 추가 실시형태에서 단지 TrkA를 통해 매개되는 해당 생물학적 활성에 영향을 미치는 단계, 이에 의해 p75에 NGF의 결합을 통해 매개되는 생물학적 활성을 회피하는 단계에 의해 NGF에 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 고려된다. 일 실시형태에서, NGF와 관련된 질병 또는 장애는 통증이다. NGF와 관련된 질병 또는 장애의 추가적인 열거는 본 명세서에서 제공된다.

[0510] 본 발명의 다른 실시형태에서, 키메라 또는 인간화된 항-NGF 항체 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16 또는 그의 단편(Fab 단편을 포함) 중 하나 이상은 수술 전 및 후와 관련된 통증, 및 근골격계에 대한 외상 또는 손상과 관련된

통증의 치료 방법에서 이용된다. 키메라 또는 인간화된 항-NGF 항체 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16가 NGF/p75 신호처리 경로를 방해하는 것으로 믿어지지 않기 때문에, 이들 항체(및 그의 단편)는 근원성 분화 및 근육 회복에 필요한 개체의 통증을 처리하는데 특히 유용하다.

[0511] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에서, 전장 항체 및 그의 Fab 단편은 대조군에 의해 얻은 결과와 비교하여 보행 분석(본 명세서의 실시예 7에 기재된 바와 같음)을 사용하여 평가되는 생체내 뮤린 모델의 통증을 유의하게 감소시킬 수 있다.

[0512] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태는 환자의 통증 치료를 위해 본 명세서에 개시된 Fab 폴리펩타이드 서열 및 다른 1가 작용체의 사용을 고려한다. Fab 폴리펩타이드 서열을 사용하여 치료될 수 있는 통증의 비-제한적 유형은 본 명세서의 다른 곳에서 제공된다.

[0513] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 전장 항체와 비교하여 환자에서 염증을 실질적으로 증가시키지 않는 본 명세서에 기재된 전장 항체의 Fab 단편을 고려한다. 본 발명은 또한 동일 농도에서 전장 항체와 비교하여 환자에서 염증을 실질적으로 상승시키지 않는 본 명세서에 기재된 전장 항체의 Fab 단편을 투여하는 것에 의한 통증을 겪고 있는 환자의 치료 방법을 고려한다. 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, Fab 단편(들)은 서열번호 405 또는 서열번호 407의 경쇄 폴리펩타이드 서열 및 서열번호 406 또는 서열번호 408의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0514] 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 1가 작용제는 상기 환자에서 염증을 실질적으로 증가시키지 않고 환자에서 통증을 치료하는 방법에 이용된다. 대표적인 1가 작용제는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, Fab, Fab', Fv, scFv 단편, MetMab 유사 1가 작용제, SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디, 나노바디, IgNAR, 또는 이들의 하나 이상의 조합을 포함한다.

[0515] 본 발명의 다른 실시형태에서, NGF에 대해 결합 특이성을 갖는 키메라 또는 인간화된 항-NGF 항체 및 그의 단편(Fab 단편을 포함)은 TF1 세포 증식을 억제한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, NGF에 대해 결합 특이성을 갖는 키메라 또는 인간화된 항-NGF 항체 및 그의 단편(Fab 단편을 포함)은 PC-12 축삭생성을 억제한다.

[0516] 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-인간 NGF 항체는 천연 인간 NGF 폴리펩타이드의 전장에 걸친 중첩 선형 펩타이드 단편을 사용하는 에피토프 맵핑에 의해 확인되는 바와 같이 Ab3, Ab4, Ab15 또는 Ab16에 의해 특이적으로 결합된 무결함 NGF 폴리펩타이드 또는 단편 상의 동일 또는 중첩되는 선형 또는 입체형태 에피토프에 특이적으로 결합되는 항체이다.

[0517] 본 발명은 또한, 이하로 제한되는 것은 아니지만, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택되는 항-NGF 항체를 포함하는 본 명세서에 개시된 항체 또는 항체 단편으로서 동일 또는 중첩되는 NGF 에피토프와 결합되고/되거나 NGF에 결합을 위해 항-NGF 항체와 경쟁하는 항-NGF 항체에 관한 것이다.

[0518] 다른 실시형태에서, 본 발명은 또한 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193 또는 402, 또는 이들의 변이체로부터 선택된 V_H 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상 및/또는 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191 또는 401 또는 이들의 변이체로부터 선택된 V_L 폴리펩타이드 서열에 함유된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 단리된 항-NGF 항체 또는 항체 단편에 관한 것이다.

[0519] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 논의한 항-인간 NGF 항체는 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로 이루어진 군으로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 것과 동일한 각각의 가변 경 및 가변 중 영역에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0520] 바람직한 실시형태에서, 상기 논의한 항-인간 NGF 항체는 Ab3, Ab4, Ab5 또는 Ab6에 함유된 것과 동일한 각각의 가변 경 및 가변 중 영역에서 적어도 2개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 다른 실시형태에서, 상기 논의한 항-인간 NGF 항체의 모든 CDR은 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 또는 Ab21로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하다. 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 상기 논의한 항-인간 NGF 항체의 모든 CDR은 Ab3, Ab4, Ab5 또는 Ab6으로부터 선택된 항-인간 NGF 항체에 함유된 CDR과 동일하다.

[0521] 본 발명은 추가로 상기 논의한 하나 이상의 항-인간 NGF 항체가 비글라이코실화되며(aglycosylated); 효과기 기

능, 반감기, 단백질 분해 및/또는 글라이코실화를 변경하도록 변형된 Fc 영역을 함유하고; 인간, 인간화된, 단일쇄 또는 키메라이며; 토끼(모) 항-인간 NGF 항체로부터 유래된 인간화된 항체라는 것을 고려한다.

[0522] 본 발명은 추가로 하나 이상의 항-인간 NGF 항체를 고려하되, 상기 항체의 가변 경 영역 및 가변 중 영역 각각의 프레임워크 영역은 모 토끼 항체의 대응되는 FR 잔기를 갖는 가변 경쇄 또는 중쇄 영역에서 2 또는 3 이하의 인간 FR 잔기의 치환에 의해 변형된 또는 미변형된 인간 FR이고, 상기 인간 FR은 라이브러리에 함유된 다른 인간 생식계열 항체 서열에 대해 대응되는 토끼 가변 중쇄 또는 경쇄 영역에 대해 높은 상동성에 기반한 인간 생식계열 항체 서열의 라이브러리로부터 선택된 인간 가변 중쇄 및 경쇄 항체 서열로부터 유래되었다.

[0523] 본 발명의 일 실시형태에서, 항-인간 NGF 항체 또는 단편은 NGF를 발현시키는 세포와 관련된 질병이 있는 환자에서 발현된 NGF를 포함하거나 또는 인간 세포에 의해 NGF 발현 인간 세포에 및/또는 생체내 순환 가용성 NGF 분자에 특이적으로 결합한다.

[0524] 다른 실시형태에서, 질병은 염증 통증, 수술후 절개 통증, 복합 부위 통증 증후군, 암 통증, 원발성 또는 전이성 뼈암 통증, 골절 통증, 골다공성 골절 통증, 화상으로부터 초래되는 통증, 골다공증, 통풍 관절 통증, 겸상적혈구 발증과 관련된 통증 및 다른 침해수용성(nociceptic) 통증뿐만 아니라 간세포 암종, 유방암, 간경변증, 신경인성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 환상지통, 섬유근육통, 월경통, 난소통, 반사성 교감신경성 이영양증, 신경인성 통증, 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증, 등 아래 부분 통증, 당뇨병성 말초신경병증, 좌골신경통 또는 편두통으로부터 선택된다.

[0525] 본 발명은 추가로 검출가능한 표지 또는 치료제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 항-인간 NGF 항체 또는 단편을 고려한다.

[0526] 본 발명은 또한 효모 또는 인간 최우선 코돈을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진 것을 포함하는, 상기 제시한 바와 같은 항-인간 NGF 항체 또는 항체 단편의 발현을 초래하는 하나 이상의 핵산 서열을 고려한다. 본 발명은 또한 상기 핵산 서열(들)을 포함하는 벡터(플라스미드 또는 재조합 바이러스 벡터를 포함)를 고려한다. 본 발명은 또한 포유류, 효모, 박테리아, 식물 및 곤충 세포를 포함하는, 상기 제시한 항체 중 적어도 하나를 발현시키는 숙주 세포 또는 재조합 숙주 세포를 고려한다. 바람직한 실시형태에서, 숙주 세포는 효모 세포이다. 추가 바람직한 실시형태에서, 효모 세포는 이배체 효모 세포이다. 더 바람직한 실시형태에서, 효모 세포는 피키아 효모이다.

[0527] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 항-인간 NGF 항체 또는 단편의 치료적 유효량을 NGF 발현 세포와 관련된 질병 또는 질환이 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 고려한다. 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 2 이상의 항-NGF 항체 또는 그의 단편의 투여를 수반할 수 있다. 하나 이상의 항체가 환자에게 투여된다면, 다수의 항체는 일제히 또는 동시에 투여될 수 있고, 또는 그의 투여에 의해 촉발될 수 있다. 치료될 수 있는 질병은 상기 및 본 명세서의 다른 곳에 제시된 비제한적 열거에 제공된다. 바람직한 실시형태에서, 질병은 암 통증 또는 신경병증성 통증으로부터 선택된다. 특히 바람직한 실시형태에서, 질병은 암 통증이다. 다른 실시형태에서 치료는 추가로 화학치료, 방사선치료, 사이토카인 투여 또는 유전자 치료로부터 선택된 다른 치료제 또는 섭생의 투여를 포함한다.

[0528] 본 발명의 비-제한적 실시형태에서, 다른 치료제 또는 섭생은 탁솔(파클리탁셀) 또는 그의 유도체, 백금 화합물, 예컨대 카보플라틴 또는 시스플라틴, 아트로사이클린, 예컨대 독소루비신, 알킬화제, 예컨대 사이클로포스파마이드, 항-대사물질, 예컨대 5-플루오로유라실 또는 에토포사이드를 포함한다.

[0529] 본 발명은 추가로 적어도 하나의 항-인간 NGF 항체의 진단적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, NGF를 발현시키는 세포의 존재를 검출하는 생체내 이미징 방법을 고려한다. 일 실시형태에서, 상기 투여는 NGF 발현 질병 부위의 검출을 용이하게 하는 방사성핵종 또는 형광단의 투여를 추가로 포함한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 생체내 이미징 방법은 NGF 발현 종양 또는 전이, 또는 NGF에 결합할 수 있는 TrkA 및/또는 p75를 발현시키는 종양 또는 전이를 검출하기 위해 사용된다. 추가 실시형태에서, 상기 생체내 이미징 방법의 결과는 방사선치료, 화학치료 또는 이들의 조합을 포함하는 치료적 섭생을 포함하는 적절한 치료적 섭생의 설계를 용이하게 하기 위해 사용된다.

[0530] ***항-NGF 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드***

[0531] *항체 Ab1*

[0532] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의

단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 NGF에 특이적으로 결합되는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 1의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCCTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGA
GGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAATTTAGC
CTGGTATCAACAGAGACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCAT
CCAATCTGGATGCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGTTGGCACTTACTA
CTGTCAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAATACTTTCGGCGGAGGGA
CCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 201).

[0533]

[0534] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCCTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGA
GGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAATTTAGC
CTGGTATCAACAGAGACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCAT
CCAATCTGGATGCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGTTGGCACTTACTA
CTGTCAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAATACTTTCGGCGGAGGGA
CCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGC
CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA
TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT
ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
GCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 202).

[0535]

[0536] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 3의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAG
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTACTA
GTATTGGTAGCACAGTCTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCC
AAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCTACGATGACTATGATGAGATGACCTACTT
TAACATCTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 203).

[0537]

[0538] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 4의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTACTAGTATTG
GTAGCACAGTCTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACC
TCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCAC
CTATTTCTGTGCCAGAGGCTACGATGACTATGATGAGATGACCTACTTTAACAT
CTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC
AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC
AAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG
TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACC
GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT
CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT
CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG
CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT

[0539] CCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 204).

[0540] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 1의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 2의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 205; 서열번호 206; 및 서열번호 207의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0541] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 3의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 4의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 208; 서열번호 209; 및 서열번호 210의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0542] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 1의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 201; 서열번호 2의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 202; 서열번호 3의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 203; 서열번호 4의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 204; 서열번호 1의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 2의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 205; 서열번호 206; 및 서열번호 207)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 3의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 4의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 208; 서열번호 209; 및 서열번호 210)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0543] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab1에 대해서,

전장 Ab1 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 202 및 서열번호 4의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 204를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0544] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab1의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab1 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab1 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0545] *항체 Ab2*

[0546] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 11의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAACTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCAT
CCAATCTGGATGCTGGAGTCCCATCAAGGTTCTCTGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGCCAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAACACTTTCGGCGGAGGAAC
CAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 211).

[0547]

[0548] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 12의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAACTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCAT
CCAATCTGGATGCTGGAGTCCCATCAAGGTTCTCTGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGCCAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAACACTTTCGGCGGAGGAAC
CAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA
CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG
CTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 212).

[0549]

[0550] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 13의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAGCTATGCAAT
GAGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTA
CTAGTATTGGTAGCACAGTCTACGCGAGCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATC
TCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGC
TGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGCTACGATGACTATGATGAGA
TGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 213).

[0551]

[0552] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 14의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAGCTATGCAATGAGCTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTACTAGTA
TTGGTAGCACAGTCTACGCGAGCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGCTACGATGACTATGATGAGATGACCTA
CTTTAACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCA
AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT
GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC
TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA
GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC
AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCC
ACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC
AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG
TGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCA
GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT
GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGA
GAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT
GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC
AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 214).

[0553]

[0554] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 11의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 12의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 215; 서열번호 216; 및 서열번호 217의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0555] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 13의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 14의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 218; 서열번호 219; 및 서열번호 220의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0556] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 11의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 211; 서열번호 12의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 212; 서열번호 13의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 213; 서열번호 14의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 214; 서열번호 11의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 12의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 215; 서열번호 216; 및 서열번호 217)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 13의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 14의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 218; 서열번호 219; 및 서열번호 220)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0557] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab2에 대해서, 전장 Ab2 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 12의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 212 및 서열번호 14의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 214를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0558] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab2의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab2 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab2 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0559] *항체 Ab3*

[0560] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, TrkA와 NGF의 결합에 상당하게 영향을 미치지 않는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 21의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTATGGG
AGACACAGTCACCATCAAGTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACT
ACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAGGCTCCTGATCTAT
GATGCATCCAATCTGCCATCTGGGGTCCCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCTAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAATGCTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 221).

[0561]

[0562] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 22의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTATGGG
AGACACAGTCACCATCAAGTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACT
ACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAGGCTCCTGATCTAT
GATGCATCCAATCTGCCATCTGGGGTCCCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCTAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAATGCTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 222).

[0563]

[0564] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 23의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGTAATGAT
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCACTTGGA
GTGCTGGTACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAA
ACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCGGAGGTGGTGGTAGTATTTATGATATTTGGGGCCC
GGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 223).

[0565]

[0566] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 24의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGTAATGATCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCACTTGGAGTGCTG
GTACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCG
TCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCAC
CTATTTCTGTGCCGGAGGTGGTGGTAGTATTTATGATATTTGGGGCCCGGGCAC
CCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC
ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA
AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC
AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG
CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCT
GGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG
GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA
AATGA (서열번호 224).

[0567]

[0568] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 21의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 22의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 225; 서열번호 226; 및 서열번호 227의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0569] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 23의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 24의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 228; 서열번호 229; 및 서열번호 230의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0570] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 21의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 221; 서열번호 22의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 222; 서열번호 23의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 223; 서열번호 24의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 224; 서열번호 21의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 22의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 225; 서열번호 226; 및 서열번호 227)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 23의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 24의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 228; 서열번호 229; 및 서열번호 230)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0571] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원

결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab3에 대해서, 전장 Ab3 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 22의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 222 및 서열번호 24의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 224를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0572] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab3의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab3 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab3 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0573] *항체 Ab4*

[0574] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, TrkA와 NGF의 결합에 상당하게 영향을 미치지 않는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 31의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTCTATAAGAACAACTA
CTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATG
ATGCATCCAATCTGCCATCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGAACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACT
TATTACTGCCTAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAATGCTTTCGGCGGAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 231).

[0575]

[0576] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 32의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTCTATAAGAACAACTA
CTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATG
ATGCATCCAATCTGCCATCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGAACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACT
TATTACTGCCTAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAATGCTTTCGGCGGAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 232).

[0577]

[0578] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 33의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAGCTATGTAAT
GATCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAATCACTT
GGAGTGCTGGTACATACTACGCGAGCAGTGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCC
AGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGA
GGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTGGAGGTGGTGGTAGTATCTATGATATTTG
GGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 233).

[0579]

[0580] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 34의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAGCTATGTAATGATCTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAATCACTTGGAGTG
CTGGTACATACTACGCGAGCAGTGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGAC
AATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACAC
TGCTGTGTATTACTGTGCTGGAGGTGGTGGTAGTATCTATGATATTTGGGGCCA
AGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC
TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA
CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGA
ACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCA
GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGC
TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
GGGTAAATGA (서열번호 234).

[0581]

[0582] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 31의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 32의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 235; 서열번호 236; 및 서열번호 237의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0583] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 33의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 34의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 238; 서열번호 239; 및 서열번호 240의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0584] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는

폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 31의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 231; 서열번호 32의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 232; 서열번호 33의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 233; 서열번호 34의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 234; 서열번호 31의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 32의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 235; 서열번호 236; 및 서열번호 237)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 33의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 34의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 238; 서열번호 239; 및 서열번호 240)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0585] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab4에 대해서, 전장 Ab4 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 32의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 232 및 서열번호 34의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 234를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0586] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab4의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab4 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab4 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0587] *항체 Ab5*

[0588] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 41의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGG
AGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATTTAG
CCTGGTATCAGCAGAGACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGATGCA
TCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
AGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGTGCCGATGCTGCCTCTTACTA
CTGTCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGAC
CGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 241).

[0589]

[0590] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 42의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGG
AGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATTTAG
CCTGGTATCAGCAGAGACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGATGCA
TCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
AGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGTGCCGATGCTGCCTCTTACTA
CTGTCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGAC
CGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA
CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG
CTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 242).

[0591]

[0592] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 43의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTATGCAGTGGG
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTGGTC
GTAATGGTAACACATGGTACGCGAGCTGGGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCC
AAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAAGCGAGGACA
CGGCCACATATTTCTGTGCCAGAGGATATGGCCGTAGTGTTGCTTATTACGTCT
TTAACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 243)..

[0593]

[0594] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 44의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTATGCAGTGGGCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTGGTCGTAATG
GTAACACATGGTACGCGAGCTGGGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACC
TCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAAGCGAGGACACGGCCAC
ATATTTCTGTGCCAGAGGATATGGCCGTAGTGTTGCTTATTACGTCTTTAACAT
CTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC
AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC
AAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG
TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACC
GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT
CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT
CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG
CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
CCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 244).

[0595]

[0596] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 41의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 42의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 245; 서열번호 246; 및 서열번호 247의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0597] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 43의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 44의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 248; 서열번호 249; 및 서열번호 250의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0598] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 41의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 241; 서열번호 42의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 242; 서열번호 43의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 243; 서열번호 44의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 244; 서열번호 41의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 42의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 245; 서열번호 246; 및 서열번호 247)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 43의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 44의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 248; 서열번호 249; 및 서열번호 250)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0599] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원

결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab5에 대해서, 전장 Ab5 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 42의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 242 및 서열번호 44의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 244를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0600] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab5의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab5 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab5 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0601] *항체 Ab6*

[0602] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 51의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCAT
CCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGAACC
AAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 251).

[0603]

[0604] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 52의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCAT
CCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGAACC
AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA
CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG
CTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 252).

[0605]

[0606] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 53의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGT
GGGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTG
GTCGTAATGGTAACACATGGTACGCGAGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATC
TCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGC
TGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGCCGTAGTGTTGCTTA
TTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC

[0607] (서열번호 253).

[0608] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 54의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGTGGGCTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTGGTCGTA
ATGGTAACACATGGTACGCGAGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGCCGTAGTGTTGCTTATTACGT
CTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAA
GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT
CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA
GGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC
CGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG
GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGC
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG
CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGA
AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG
CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT
CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT
CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA

[0609] GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 254).

[0610] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 51의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 52의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 255; 서열번호 256; 및 서열번호 257의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0611] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 53의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 54의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 258; 서열번호 259; 및 서열번호 260의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0612] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 51의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 251; 서열번호 52의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 252; 서열번호 53의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 253; 서열번호 54의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 254; 서열번호 51의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 52의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 255; 서열번호 256; 및 서열번호 257)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 53의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 54의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 258; 서열번호 259; 및 서열번호 260)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0613] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab6에 대해서, 전장 Ab6 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 52의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 252 및 서열번호 54의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 254를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0614] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab6의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab6 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab6 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0615] *항체 Ab7*

[0616] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 61의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTCAACCTGTG
GGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATTTATAACTTATT
GGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTCTG
CATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGG
ACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTA
CTACTGTCAAAACAATTATCTTGTTACTACTTATGGTGTTGCTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 261).

[0617]

[0618] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 62의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTCAACCTGTG
GGAGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATTTATAACTTATT
GGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTCTG
CATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGG
ACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTA
CTACTGTCAAAACAATTATCTTGTTACTACTTATGGTGTTGCTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 262).

[0619]

[0620] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 63의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGA
CACCCCTGACACTCACCTGTACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAA
TGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATT
GATACTGATACTAGCGCATACTACGCGAGCTGGGTGAAAGGCCGATTCACCAT
CTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTCAAAATCACTAGTCCGACAACCGAGG
ACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATCTTATGCTGCTTATGGTGGTTATCCTG
CTACTTTTGATCCCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 263).

[0621]

[0622] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 64의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCT
GACACTCACCTGTACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGATCTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTGATACTG
ATACTAGCGCATACTACGCGAGCTGGGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
ACCTCGACCACGGTGGATCTCAAAATCACTAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGATCTTATGCTGCTTATGGTGGTTATCCTGCTACTTTT
GATCCCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGG
CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT
GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG
TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT
GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGT
GCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC
CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG
GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC
TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC
TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT
CTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 264).

[0623]

[0624] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 61의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 62의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 265; 서열번호 266; 및 서열번호 267의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0625] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 63의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 64의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 268; 서열번호 269; 및 서열번호 270의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0626] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 61의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 261; 서열번호 62의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 262; 서열번호 63의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 263; 서열번호 64의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 264; 서열번호 61의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 62의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 265; 서열번호 266; 및 서열번호 267)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 63의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 64의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 268; 서열번호 269; 및 서열번호 270)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0627] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원

결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab7에 대해서, 전장 Ab7 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 62의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 262 및 서열번호 64의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 264를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0628] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab7의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab7 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab7 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0629] *항체 Ab8*

[0630] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 71의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

[0631] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTGAGGACATTTACAACTTATTGGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTGCAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACT
GTCAAAACAACTATCTTGTTACTACTTATGGTGTTGCTTTCGGCGGAGGAACCA
AGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 271).

[0632] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 72의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

[0633] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTGAGGACATTTACAACTTATTGGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTGCAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACT
GTCAAAACAACTATCTTGTTACTACTTATGGTGTTGCTTTCGGCGGAGGAACCA
AGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT
CTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACT
TCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACA
GCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT
CTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCT
TCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 272).

[0634] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 73의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCAAT
GATCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTG
ATACTGATACTAGCGCATACTACGCAAGCAGTGTGAAAGGCCGATTCACCATC
TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGTCTAGCCTGAGAGC
CGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGATCTTATGCTGCTTATGGTGGTTA
TCCTGCTACTTTTGATCCCTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTCTCGAGC

[0635] (서열번호 273).

[0636] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 74의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCAATGATCTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTGATACTG
ATACTAGCGCATACTACGCAAGCAGTGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGA
CACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGATCTTATGCTGCTTATGGTGGTTATCCTGCT
ACTTTTGATCCCTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACC
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCC
CACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC
CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA
CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA
TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCG
AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC
CCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC
TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC
CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA
ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 274).

[0637]

[0638] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 71의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 72의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 275; 서열번호 276; 및 서열번호 277의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0639] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 73의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 74의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 278; 서열번호 279; 및 서열번호 280의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0640] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 71의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 271; 서열번호 72의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 272; 서열번호 73의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 273; 서열번호 74의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 274; 서열번호 71의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 72의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 275; 서열번호 276; 및 서열번호 277)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 73의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 74의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 278; 서열번호 279; 및 서열번호 280)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0641] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab8에 대해서, 전장 Ab8 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 72의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 272 및 서열번호 74의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 274를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0642] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab8의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab8 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab8 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0643] *항체 Ab9*

[0644] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 81의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGG
AGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCGAACTCCTGATCTACAGGGCG
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAACAGGGTTATAATAGTGAGAATCTTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGA
CCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 281).

[0645]

[0646] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 82의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGG
AGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCGAACTCCTGATCTACAGGGCG
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAACAGGGTTATAATAGTGAGAATCTTGATAATGCTTTCGGCGGAGGGA
CCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGC
CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAA
TCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT
ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
[0647] GCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 282).

[0648] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 83의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTATGTATTCAATGGG
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATGGATTAGTT
ATGGTGGTACTGCATATTACGCGAGCTGGGCGAAGGGCCGATTCACCATCTCC
AAAACCTCGACCACGGTGGAGCTGAAGATCACCAGTCCGACAATCGAGGACA
CGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGAGACTCCTGTTAATTATTATTTGGACATTT
[0649] GGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 283).

[0650] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 84의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTATGTATTCAATGGGCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATGGATTAGTTATGGTG
GTACTGCATATTACGCGAGCTGGGCGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAAAACC
TCGACCACGGTGGAGCTGAAGATCACCAGTCCGACAATCGAGGACACGGCCAC
CTATTTCTGTGCCAGAGAGACTCCTGTTAATTATTATTTGGACATTTGGGGCCA
GGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC
TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA
CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGA
ACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCA
GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGC
TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
GGGTAAATGA (서열번호 284).

[0651]

[0652] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 81의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 82의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 285; 서열번호 286; 및 서열번호 287의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0653] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 83의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 84의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 288; 서열번호 289; 및 서열번호 290의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0654] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 81의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 281; 서열번호 82의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 282; 서열번호 83의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 283; 서열번호 84의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 284; 서열번호 81의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 82의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 285; 서열번호 286; 및 서열번호 287)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 83의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 84의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 288; 서열번호 289; 및 서열번호 290)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0655] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원

결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab9에 대해서, 전장 Ab9 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 82의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 282 및 서열번호 84의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 284를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0656] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab9의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab9 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab9 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0657] *항체 Ab10*

[0658] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 91의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

[0659] GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCTT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACT
GTCAACAGGGTTACAATAGTGAGAATCTTGATAATGCTTTCGGCGGAGGAACC
AAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 291).

[0660] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 92의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

[0661] GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCTT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACT
GTCAACAGGGTTACAATAGTGAGAATCTTGATAATGCTTTCGGCGGAGGAACC
AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA
CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG
CTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 292).

[0662] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 93의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGTATGTATTCAAT
GGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATGGATTA
GTTATGGTGGTACTGCATACTACGCTAGCAGCGCTAAGGGCCGATTCACCATCT
CCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGTCTAGCCTGAGAGCC
GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGAGACTCCTGTTAATTACTACTTG
GACATTTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 293).

[0663]

[0664] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 94의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGTATGTATTCAATGGGCTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATGGATTAGTTATG
GTGGTACTGCATACTACGCTAGCAGCGCTAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGA
CACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGAGACTCCTGTTAATTACTACTTGGACAT
TTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC
AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC
AAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG
TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACC
GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT
CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT
CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG
CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
CCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 294).

[0665]

[0666] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 91의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 92의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 295; 서열번호 296; 및 서열번호 297의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0667] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 93의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 94의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 298; 서열번호 299; 및 서열번호 300의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0668] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는

폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 91의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 291; 서열번호 92의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 292; 서열번호 93의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 293; 서열번호 94의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 294; 서열번호 91의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 92의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 295; 서열번호 296; 및 서열번호 297)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 93의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 94의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 298; 서열번호 299; 및 서열번호 300)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0669] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab10에 대해서, 전장 Ab10 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 92의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 292 및 서열번호 94의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 294를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0670] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab10의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab10 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab10 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0671] *항체 Ab11*

[0672] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 101의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

[0673] GCATTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGG
AGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAATTTAG
CCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTT
CTGTCAGAGCTATGATGGTTTTAATAGTGCTGGGTTCGGCGGAGGGACCGAGG
TGGTGGTCAAACGT (서열번호 301).

[0674] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 102의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCATTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGG
AGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAATTTAG
CCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTATTT
CTGTCAGAGCTATGATGGTTTTAATAGTGCTGGGTTCGGCGGAGGGACCGAGG
TGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTG
ATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT
ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC
TCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA
CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA
ACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 302).

[0675]

[0676] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 103의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCTACGACATGAG
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAATACATCGGACTCATTAGTT
ATGATGGTAACACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCC
AAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAAGTCTTTATGCTGGTCCTAATGCTGGTATCGG
ACCGTTTAACATCTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 303).

[0677]

[0678] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 104의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCTACGACATGAGCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAATACATCGGACTCATTAGTTATGATG
GTAACACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACC
TCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCAC
CTATTTCTGTGCCAGAAGTCTTTATGCTGGTCCTAATGCTGGTATCGGACCGTTT
AACATCTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGG
CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT
GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG
TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT
GGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGT
GCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAAC
CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG
GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC
TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC
TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT
CTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 304).

[0679]

[0680] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 101의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 102의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 305; 서열번호 306; 및 서열번호 307의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0681] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 103의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 104의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 308; 서열번호 309; 및 서열번호 310의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0682] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 101의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 301; 서열번호 102의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 302; 서열번호 103의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 303; 서열번호 104의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 304; 서열번호 101의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 102의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 305; 서열번호 306; 및 서열번호 307)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 103의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 104의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 308; 서열번호 309; 및 서열번호 310)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0683] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원

결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab11에 대해서, 전장 Ab11 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 102의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 302 및 서열번호 104의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 304를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0684] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab11의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab11 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab11 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0685] *항체 Ab12*

[0686] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 111의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCATTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAACTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACT
GTCAGAGCTATGATGGTTTCAATAGTGCTGGTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTG
GAAATCAAACGT (서열번호 311).

[0687]

[0688] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 112의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCATTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAACTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACT
GTCAGAGCTATGATGGTTTCAATAGTGCTGGTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTG
GAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT
GAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT
CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA
ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT
CAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA
CAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 312).

[0689]

[0690] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 113의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCTTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCTACGACAT
GAGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGGACTCATTA
GTTATGATGGTAACACATACTACGCGACCTCCGCGAAAGGCCGATTCACCATC
TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGTCTAGCCTGAGAGC
CGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGAAGTCTTTATGCTGGTCCTAATGC
TGGTATCGGACCGTTTAACATCTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTCTCGAG
C (서열번호 313).

[0691]

[0692] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 114의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCTTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCTACGACATGAGCTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGGACTCATTAGTTATG
ATGGTAACACATACTACGCGACCTCCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGA
CACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGAAGTCTTTATGCTGGTCCTAATGCTGGTAT
CGGACCGTTTAACATCTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTC
CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC
AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT
GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC
GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT
GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
GCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA
CACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT
GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG
CTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG
GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 314).

[0693]

[0694] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 111의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 112의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 315; 서열번호 316; 및 서열번호 317의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0695] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 113의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 114의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 318; 서열번호 319; 및 서열번호 320의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0696] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 111의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 311; 서열번호 112의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 312; 서열번호 113의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 313; 서열번호 114의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 314; 서열번호 111의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 112의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 315; 서열번호 316; 및 서열번호 317)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 113의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 114의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 318; 서열번호 319; 및 서열번호 320)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0697] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab12에 대해서, 전장 Ab12 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 112의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 312 및 서열번호 114의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 314를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0698] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab12의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab12 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab12 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0699] *항체 Ab13*

[0700] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 121의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGG
AGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACT
ACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAC
AAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCGGTGGATC
TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGCTGCTGCCA
CTTACTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAATGCTTTCGGCGGAG

[0701] GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 321).

[0702] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 122의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGG
AGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACT
ACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAC
AAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCGGTGGATC
TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGCTGCTGCCA
CTTACTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAATGCTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCC
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA
ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC
CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTA (서열번호 322).

[0703]

[0704] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 123의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACTGGATGAG
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGACATTTATT
TTAGTAATGAAGAAACAAACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTTACCATC
TCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTCATCAGTCCGACAACCGAGGA
CACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGTTCTCCTGATGTTGATATTGGTATAGA
TATGTGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 323).

[0705]

[0706] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 124의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACTGGATGAGCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGACATTTATTTTAGTA
ATGAAGAAACAAACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTTACCATCTCCAAA
ACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTCATCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCCAGAGGTTCTCCTGATGTTGATATTGGTATAGATATGTG
GGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGG
ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA
GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG
AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGC
ACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG
ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG
AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT
GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGT
GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA
CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCT
CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC
CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT
CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC
AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC
TGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 324).

[0707]

[0708] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 121의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 122의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 325; 서열번호 326; 및 서열번호 327의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0709] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 123의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 124의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 328; 서열번호 329; 및 서열번호 330의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0710] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 121의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 321; 서열번호 122의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 322; 서열번호 123의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 323; 서열번호 124의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 324; 서열번호 121의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 122의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 325; 서열번호 326; 및 서열번호 327)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 123의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 124의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 328; 서열번호 329; 및 서열번호 330)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0711] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원

결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab13에 대해서, 전장 Ab13 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 122의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 322 및 서열번호 124의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 324를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0712] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab13의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab13 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab13 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0713] *항체 Ab14*

[0714] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 131의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTA
CTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATA
AGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTT
ATTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAATGCTTTCGGCGGAGGA
[0715] ACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 331)

[0716] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 132의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTA
CTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATA
AGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTT
ATTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAATGCTTTCGGCGGAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
[0717] GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 332).

[0718] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 133의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTACCTACTGGAT
GAGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGACATTT
ACTTTAGTAATGAAGAAACAAACTACGCGAGCAGCGCGAAAGGCCGATTCACC
ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAG
AGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGTTCTCCTGATGTTGATAT
TGGTATAGATATGTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 333).

[0719]

[0720] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 134의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTACCTACTGGATGAGCTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGACATTTACTTTA
GTAATGAAGAAACAAACTACGCGAGCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCC
AGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGA
GGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGTTCTCCTGATGTTGATATTGGTAT
AGATATGTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGG
GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG
CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA
GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT
GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG
TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCAC
GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA
AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG
GAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT
CCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT
TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 334).

[0721]

[0722] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 131의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 132의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 335; 서열번호 336; 및 서열번호 337의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0723] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 133의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 134의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 338; 서열번호 339; 및 서열번호 340의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0724] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 131의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 331; 서열번호 132의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 332; 서열번호 133의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 333; 서열번호 134의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 334; 서열번호 131의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 132의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 335; 서열번호 336; 및 서열번호 337)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 133의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 134의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 338; 서열번호 339; 및 서열번호 340)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0725] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab14에 대해서, 전장 Ab14 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 132의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 332 및 서열번호 134의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 334를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0726] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab14의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab14 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab14 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0727] *항체 Ab15*

[0728] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, TrkA와 NGF의 결합에 상당하게 영향을 미치지 않는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 141의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTGTGGG
AGACACAGTCACCATCAAGTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACT
ACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAT
GATGCATCCAATCTGCCATCTGGGGTCCCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCTAGGCGATTATGATGATGATACTGATAATGGTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 341).

[0729]

[0730] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 142의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTGTGGG
AGACACAGTCACCATCAAGTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACT
ACTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAT
GATGCATCCAATCTGCCATCTGGGGTCCCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCAC
TTACTACTGTCTAGGCGATTATGATGATGATACTGATAATGGTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 342).

[0731]

[0732] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 143의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATGCAATGAT
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCATTTGGA
GTGGTGGCACCTACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAA
ACCTCGACCACGGTGGATCTGCAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACGCGGC
CACCTATTTCTGTGCCGCAGGTGGTGGTAGTATTTATGATGTTTGGGGCCCGGG
CACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 343).

[0733]

[0734] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 144의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATGCAATGATCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCATTTGGAGTGGTG
GCACCTACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCG
ACCACGGTGGATCTGCAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACGCGGCCACCTA
TTTCTGTGCCGCAGGTGGTGGTAGTATTTATGATGTTTGGGGCCCGGGCACCCT
GGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC
CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC
GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA
CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAA
TCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGG
GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG
AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA
ACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCC
TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG
CTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA
(서열번호 344).

[0735]

[0736] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 141의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 142의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 345; 서열번호 346; 및 서열번호 347의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0737] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 143의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 144의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 348; 서열번호 349; 및 서열번호 350의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0738] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 141의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 341; 서열번호 142의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 342; 서열번호 143의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 343; 서열번호 144의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 344; 서열번호 141의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 142의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 345; 서열번호 346; 및 서열번호 347)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 143의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 144의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 348; 서열번호 349; 및 서열번호 350)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0739] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab15에 대해서,

전장 Ab15 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 142의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 342 및 서열번호 144의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 344를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0740] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab15의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab15 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab15 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0741] *항체 Ab16*

[0742] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합을 억제하고, TrkA와 NGF의 결합에 상당하게 영향을 미치지 않는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 151의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCCTGGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCACGTCTGAACCAGTGGG
AGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCTAGTCAGAATATTGGTAACGACCTAT
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCGAGCTCCTAATCTATTCTACAT
CCAAACTGGCAACTGGGGTCCCAAAGCGGTTCAGTGGCAGCAGATCTGGGACA
CAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTAC
TGTCTAGGTGTTTATAGTTATATTAGTGATGATGGTAATGCTTTCGGCGGAGGG
ACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 351).

[0743]

[0744] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 152의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCCTGGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCACGTCTGAACCAGTGGG
AGGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCTAGTCAGAATATTGGTAACGACCTAT
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCGAGCTCCTAATCTATTCTACAT
CCAAACTGGCAACTGGGGTCCCAAAGCGGTTCAGTGGCAGCAGATCTGGGACA
CAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTAC
TGTCTAGGTGTTTATAGTTATATTAGTGATGATGGTAATGCTTTCGGCGGAGGG
ACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA
ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC
TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA
AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG
AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 352).

[0745]

[0746] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 153의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGAGTTCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTATGCAATGAC
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGGATCATTGGTA
GTATTGGTACCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCTTCATCTCC
AAAACCTCGACCACTGTGGATCTGAAAATCATTAGTCCGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGCTGGCGTTACTGTTGATGGTTATGGCTA
CTACTTTAACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 353).

[0747]

[0748] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 154의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGAGTTCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTATGCAATGAC
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGGATCATTGGTA
GTATTGGTACCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCTTCATCTCC
AAAACCTCGACCACTGTGGATCTGAAAATCATTAGTCCGACAACCGAGGACAC
GGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGCTGGCGTTACTGTTGATGGTTATGGCTA
CTACTTTAACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCAC
CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG
GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG
GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGT
CCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA
CCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGC
CCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT
GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG
ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGC
CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA
ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA
CCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG
GCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCT
CCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 354).

[0749]

[0750] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 151의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 152의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 355; 서열번호 356; 및 서열번호 357의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0751] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 153의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 154의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 358; 서열번호 359; 및 서열번호 360의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0752] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 151의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 351; 서열번호 152의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 352; 서열번호 153의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 353; 서열번호 154의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 354; 서열번호 151의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 152의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 355; 서열번호 356; 및 서열번호 357)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 153의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 154의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 358; 서열번호 359; 및 서열번호 360)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0753] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab16에 대해서, 전장 Ab16 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 152의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 352 및 서열번호 154의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 354를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0754] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab16의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab16 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab16 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0755] *항체 Ab17*

[0756] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 161의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

[0757] GCCATCGAAATGACCCAGACTCCATTCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGG
AGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCA
TCCAATCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAATGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 361).

[0758] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 162의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCATCGAAATGACCCAGACTCCATTCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGG
AGGCACAGTCACCATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAG
CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCA
TCCAATCTGGAATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGAC
ACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTA
CTGTCAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAATGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 362).

[0759]

[0760] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 163의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGGGATC
CCTGACACTCACCTGCGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCACTGGCTACAACTTGGT
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATTCATTAGTT
ATGGTGATACCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCC
AAAACCTCGACCACGGTGACTCTGACGATCACCGATCTGCAACCTTCAGACAC
GGGCACCTATTTCTGTGCCAGAGAGACTGCTAATACTTATGATTATGGCATCTG
GGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 363).

[0761]

[0762] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 164의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGGGATCCCTGAC
ACTCACCTGCGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCACTGGCTACAACTTGGTCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATTCATTAGTTATGGTG
ATACCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACC
TCGACCACGGTGACTCTGACGATCACCGATCTGCAACCTTCAGACACGGGCAC
CTATTTCTGTGCCAGAGAGACTGCTAATACTTATGATTATGGCATCTGGGGCCC
AGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC
TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA
CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGA
ACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCT
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCA
GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGC
TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
GGGTAAATGA (서열번호 364).

[0763]

[0764] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 161의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 162의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 365; 서열번호 366; 및 서열번호 367의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0765] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 163의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 164의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 368; 서열번호 369; 및 서열번호 370의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0766] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 161의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 361; 서열번호 162의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 362; 서열번호 163의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 363; 서열번호 164의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 364; 서열번호 161의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 162의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 365; 서열번호 366; 및 서열번호 367)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 163의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 164의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 368; 서열번호 369; 및 서열번호 370)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0767] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원

결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab17에 대해서, 전장 Ab17 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 162의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 362 및 서열번호 164의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 364를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0768] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab17의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab17 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab17 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0769] *항체 Ab18*

[0770] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 171의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

[0771] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGTCAGGCTAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCAT
CCAATCTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGAACA
GAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGTCAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAATGTTTTCGGCGGAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 371).

[0772] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 172의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

[0773] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGTCAGGCTAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCAT
CCAATCTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGAACA
GAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGTCAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAATGTTTTCGGCGGAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 372).

[0774] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 173의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTGGCTACAACTT
GGTCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGATTCATTA
GTTATGGTGATACCACATACTACGCTAGCTCTGCTAAAGGCCGATTCACCATCT
CCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCT
GAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGAGACTGCTAATACTTATGATTAT
GGCATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 373).

[0775]

[0776] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 174의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTGGCTACAACTTGGTCTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGATTCATTAGTTATG
GTGATACCACATACTACGCTAGCTCTGCTAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGAGACTGCTAATACTTATGATTATGGCAT
CTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC
AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC
AAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG
TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACC
GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT
CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT
CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG
CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
CCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 374).

[0777]

[0778] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 171의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 172의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 375; 서열번호 376; 및 서열번호 377의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0779] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 173의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 174의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 378; 서열번호 379; 및 서열번호 380의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0780] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는

폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 171의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 371; 서열번호 172의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 372; 서열번호 173의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 373; 서열번호 174의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 374; 서열번호 171의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 172의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 375; 서열번호 376; 및 서열번호 377)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 173의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 174의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 378; 서열번호 379; 및 서열번호 380)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0781] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab18에 대해서, 전장 Ab18 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 172의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 372 및 서열번호 174의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 374를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0782] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab18의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab18 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab18 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0783] *항체 Ab19*

[0784] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 181의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGG
AGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACT
ATTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAC
AAGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATC
TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGCTGCTGCCA
CTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTAGTAGTAGTGATAATGCTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 381).

[0785]

[0786] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 182의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGG
AGGCACAGTCAGCATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACT
ATTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAC
AAGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATC
TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGCTGCTGCCA
CTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTAGTAGTAGTGATAATGCTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCC
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA
ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC
CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 382).

[0787]

[0788] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 183의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGTCTGGTCATGCCTGGAGGATC
CCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACTGGATGTC
CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGACATTTATT
TTAGTAATGAGGAAACAAACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTTACCATC
TCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTCATCAGTCCGACAACCGAGGA
CACGGCCACCTATTTCTGTGCAAGAGGTTCTCCTGATGTTGAGATTGCTATAGA
TATGTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 383).

[0789]

[0790] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 184의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGTCTGGTCATGCCTGGAGGATCCCTGAC
ACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACTGGATGTCCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGACATTTATTTTAGTA
ATGAGGAAACAAACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTTACCATCTCCAAA
ACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTCATCAGTCCGACAACCGAGGACACGGC
CACCTATTTCTGTGCAAGAGGTTCTCCTGATGTTGAGATTGCTATAGATATGTG
GGGCCAGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGG
ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA
GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG
AGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGC
ACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG
ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG
AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT
GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGT
GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA
CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCT
CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC
CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT
CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC
AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC
TGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 384).

[0791]

[0792] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 181의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 182의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 385; 서열번호 386; 및 서열번호 387의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0793] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 183의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 184의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 388; 서열번호 389; 및 서열번호 390의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0794] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 181의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 381; 서열번호 182의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 382; 서열번호 183의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 383; 서열번호 184의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 384; 서열번호 181의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 182의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 385; 서열번호 386; 및 서열번호 387)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 183의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 184의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 388; 서열번호 389; 및 서열번호 390)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0795] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원

결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab19에 대해서, 전장 Ab19 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 182의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 382 및 서열번호 184의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 384를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0796] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab19의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab19 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab19 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0797] *항체 Ab20*

[0798] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 191의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

[0799] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTA
CTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATA
AGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTT
ATTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAATGCTTTCGGCGGAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 391).

[0800] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 192의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

[0801] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTA
CTTATCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATA
AGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTT
ATTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAATGCTTTCGGCGGAGGA
ACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 392).

[0802] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 193의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTACCTACTGGAT
GAGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGACATTT
ACTTTAGTAATGAAGAAACAAACTACGCGACCAGCGCGAAAGGCCGATTCACC
ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAG
AGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGTTCTCCTGATGTTGAGAT
TGCTATAGATATGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 393).

[0803]

[0804] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 194의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTACCTACTGGATGAGCTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGACATTTACTTTA
GTAATGAAGAAACAAACTACGCGACCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCC
AGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGA
GGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGTTCTCCTGATGTTGAGATTGCTAT
AGATATGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGG
GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG
CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA
GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT
GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG
TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCAC
GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA
AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG
GAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT
CCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT
TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 394).

[0805]

[0806] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 191의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 192의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 395; 서열번호 396; 및 서열번호 397의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0807] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 193의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 194의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 398; 서열번호 399; 및 서열번호 400의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0808] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 191의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 391; 서열번호 192의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 392; 서열번호 193의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 393; 서열번호 194의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 394; 서열번호 191의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 192의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 395; 서열번호 396; 및 서열번호 397)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 193의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 194의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 398; 서열번호 399; 및 서열번호 400)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0809] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab20에 대해서, 전장 Ab20 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 192의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 392 및 서열번호 194의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 394를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0810] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab20의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab20 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab20 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0811] *항체 Ab21*

[0812] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 51의 가변 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCAT
CCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGAACC
AAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 251).

[0813]

[0814] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 401의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCAT
CCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGAACC
AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA
CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG
CTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 403).

[0815]

[0816] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 53의 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGT
GGGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTG
GTCGTAATGGTAACACATGGTACGCGAGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATC
TCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGC
TGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGCCGTAGTGTTGCTTA
TTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 253).

[0817]

[0818] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 402 가변 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGTGGGCTG
GGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTGGTCGTA
ATGGTAACACATGGTACGCGAGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAGA
GACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGA
CACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGCCGTAGTGTTGCTTACTACGT
CTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAA
GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT
CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA
GGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC
CGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA
AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG
GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGC
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG
CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGA
AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG
CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT
CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT
CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA
GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 404).

[0819]

[0820] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 51의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 401의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 255; 서열번호 256; 및 서열번호 257의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0821] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 53의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 402의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 258; 서열번호 259; 및 서열번호 260의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0822] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 51의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 251; 서열번호 401의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 403; 서열번호 53의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 253; 서열번호 402의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 404; 서열번호 401의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 51의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 255; 서열번호 256; 및 서열번호 257)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 53의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 402의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 258; 서열번호 259; 및 서열번호 260)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0823] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원

결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 Ab21에 대해서, 전장 Ab21 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 401의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 403 및 서열번호 402의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 404를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0824] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오타이드의 발현 후 Ab21의 효소적 분해(예를 들어, 파파인)에 의해 생성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-NGF 항체, 예컨대 Ab21 또는 그의 Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Ab21 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0825] *항체 단편 Fab2*

[0826] 다른 실시형태에서 본 발명은 추가로 TrkA와 NGF의 결합 및 TrkA와 NGF의 결합을 억제하는 항-NGF 항체 및 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 407의 경쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCAT
CCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA
GAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTACTAC
TGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCTTTCGGCGGAGGAACC
AAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCGGCCCCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA
CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG
CTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호 409).

[0827]

[0828] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 408의 중쇄 폴리펩타이드 서열을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다:

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGT
GGGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTG
GTCGTAATGGTAACACATGGTACGCGAGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATC
TCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGC
TGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGCCGTAGTGTTGCTTA
CTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTC
CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC
AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACTAG

(서열번호 410).

[0829]

[0830] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 51의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 409의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 255; 서열번호 256; 및 서열번호 257의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0831] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 53의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 410의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 대응하는 서열번호 258; 서열번호 259; 및 서열번호 260의 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0832] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 항체 단편을 암호화하는 다음의 폴리뉴클레오타이드 중 모두를 포함하여, 1, 2, 3 이상을 포함하거나, 또는 대안적으로 이루어진다: 서열번호 51의 경쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 251; 서열번호 407의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 409; 서열번호 53의 중쇄 가변 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 253; 서열번호 408의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 410; 서열번호 51의 경쇄 가변 서열 또는 서열번호 407의 경쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 255; 서열번호 256; 및 서열번호 257)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드; 및 서열번호 53의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 408의 중쇄 서열의 상보성-결정 영역(서열번호 258; 서열번호 259; 및 서열번호 260)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

[0833] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는 NGF에 결합 특이성을 갖는 Fab(단편 항원 결합) 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다. 항체 단편 Fab2에 대해서, Fab 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 407의 경쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 409 및 서열번호 408의 중쇄 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열번호 410을 포함하거나 또는 대안적으로 이루어진다.

[0834] 본 발명의 다른 실시형태는 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 피키아에서 발현을 위해 발현 벡터 내로 포함된다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 일 실시형태에서(이하 참조), Fab 단편은 포유류 세포, 예컨대 CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 식물, 동물 또는 미생물계, 예컨대 효모 세포(예를 들어 이배체 효모, 예컨대 이배체 피키아) 및 다른 효모 균주에서 Fab2 폴리뉴클레오타이드의 발현을 통해 생성될 수 있다. 적합한 피키아 종은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 피키아 파스토리스를 포함한다.

[0835] 일 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193 또는 402로부터 선택된 항-NGF V_H 항체 아미노산 서열을 암호화하거나, 또는 그의 변

이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이되, 적어도 하나의 프레임워크 잔기(FR 잔기)는 토끼 항-NGF 항체 V_H 폴리펩타이드 또는 보존적 아미노산 치환에서 대응하는 위치에 존재하는 아미노산으로 치환되었다.

[0836] 다른 실시형태에서, 본 발명은 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191 또는 401의 항-NGF V_L 항체 아미노산 서열을 암호화하거나, 또는 그의 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이되, 적어도 하나의 프레임워크 잔기(FR 잔기)는 토끼 항-NGF 항체 V_L 폴리펩타이드 또는 보존적 아미노산 치환에서 대응하는 위치에 존재하는 아미노산으로 치환되었다.

[0837] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 1 및 서열번호 3; 서열번호 11 및 서열번호 13; 서열번호 21 및 서열번호 23; 서열번호 31 및 서열번호 33; 서열번호 41 및 서열번호 43; 서열번호 51 및 서열번호 53, 서열번호 61 및 서열번호 63; 서열번호 71 및 서열번호 73; 서열번호 81 및 서열번호 83; 서열번호 91 및 서열번호 93; 서열번호 101 및 서열번호 103; 서열번호 111 및 서열번호 113; 서열번호 121 및 서열번호 123; 서열번호 131 및 서열번호 133; 서열번호 141 및 서열번호 143; 서열번호 151 및 서열번호 153; 서열번호 161 및 서열번호 163; 서열번호 171 및 서열번호 173; 서열번호 181 및 서열번호 183; 서열번호 191 및 서열번호 193; 또는 서열번호 401 및 서열번호 403에 함유된 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는 하나 이상의 이종성 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다.

[0838] 다른 실시형태에서, 본 발명은 항-NGF 항체로부터 유래된 적어도 하나의 CDR 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드를 발현시키는 분리된 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이되, 상기 발현된 폴리펩타이드는 단독으로 NGF와 특이적으로 결합되거나 또는 항-NGF 항체로부터 유래된 적어도 하나의 CDR 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드를 발현시키는 다른 폴리뉴클레오타이드 서열과 함께 발현될 때 NGF와 특이적으로 결합되고, 상기 적어도 하나의 CDR은 서열번호 1, 3, 11, 13, 21, 23, 31, 33, 41, 43, 51, 53, 61, 63, 71, 73, 81, 83, 91, 93, 101, 103, 111, 113, 121, 123, 131, 133, 141, 143, 151, 153, 161, 163, 171, 173, 181, 183, 191, 193, 401 또는 서열번호 403의 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드에 함유된 것으로부터 선택된다.

[0839] 상기 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 숙주 세포 및 벡터가 또한 고려된다.

[0840] 본 발명은 추가로 가변 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 서열뿐만 아니라 본 명세서에 제시된 개개의 상보성-결정 영역(CDR 또는 초가변 영역)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터 및 상기 벡터 서열을 포함하는 숙주 세포를 고려한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 숙주 세포는 효모 세포이다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 효모 숙주 세포는 피키아 속에 속한다.

[0841] ***항-NGF 활성***

[0842] NGF에 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항-NGF 항체 및 그의 단편의 항-NGF 활성은 또한 NGF에 대한 그의 결합 강도 또는 그의 친화성에 의해 기재될 수 있다. 본 발명의 일 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항-NGF 항체 및 그의 단편은 5×10^{-7}M, 10^{-7}M, 5×10^{-8} M, 10^{-8}M, 5×10^{-9}M, 10^{-9}M, 5×10^{-10}M, 10^{-10}M, 5×10^{-11}M, 10^{-11}M, 5×10^{-12}M, 10^{-12}M, 5×10^{-13}M 또는 10^{-13}M 이하의 해리 상수(K_D)로 NGF에 결합된다. 바람직하게는, 항-NGF 항체 및 그의 단편은 5×10^{-10}M 이하의 해리 상수로 NGF에 결합된다. 본 발명의 다른 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항-NGF 항체, 및 그의 단편은 선형 또는 입체형태 NGF 에피토프에 결합된다.

[0843] 본 발명의 다른 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항-NGF 항체 및 그의 단편의 항-NGF 활성은 10^{-4} S^{-1}, 5×10^{-5} S^{-1}, 10^{-5} S^{-1}, 5×10^{-6} S^{-1}, 10^{-6} S^{-1}, 5×10^{-7} S^{-1}, 또는 10^{-7} S^{-1} 이하의 오프율(off-rate)로 NGF에 결합한다.

[0844] 본 발명의 추가 실시형태에서, NGF에 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항-NGF 항체 및 그의 단편의 항-NGF 활성은 NGF와 관련된 질병 및 장애의 증상을 예방하거나, 호전시키거나 또는 감소시킴으로써, 또는 대안적으로 치료함으로써 항-NGF 활성을 나타낸다.

[0845] ***B-세포 스크리닝 및 분리***

[0846] 일 실시형태에서, 본 발명은 NGF에 대해 단클론성 항체를 생성하기 위해 사용될 수 있고, 원하는 NGF 항원 또는

이러한 항체에 대응하는 핵산 서열에 특이적인, 적어도 하나의 NGF 항원-특이적 세포를 단리시키기 위해 사용될 수 있는 항원-특이적 B 세포의 클론 집단의 제조 및 단리를 고려한다. 항원 특이적 B 세포의 상기 클론 집단의 제조 및 단리 방법은, 예를 들어 Carvalho-Jensen 등의 미국특허 공개 제2007/0269868호에 교시되고, 그의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참조로서 포함된다. 항원-특이적 B 세포의 상기 클론 집단의 제조 및 단리 방법은 본 명세서의 실시예에서 교시된다. 크기 또는 밀도에 의한 세포 집단의 "풍부화(enriching)" 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어 미국특허 제5,627,052호를 참조한다. 이들 단계는 항원-특이성에 의해 세포 집단을 풍부화하는 단계에 추가로 사용될 수 있다.

[0847] ***항체의 인간화 방법***

[0848] 다른 실시형태에서, 본 발명은 항체 중쇄 및 경쇄를 인간화하기 위한 방법을 고려한다. 항-NGF 항체에 적용될 수 있는 항체 중쇄 및 경쇄의 인간화 방법은, 예를 들어 Olson 등의 미국특허 공개 제2009/0022659호, 및 Garcia-Martinez 등의 미국특허 공개 제2009/0028784호에 교시되고, 이들 각각의 개시내용은 전문이 참조로서 포함된다.

[0849] 항체 및 그의 단편***의 생성 방법***

[0850] 다른 실시형태에서, 본 발명은 항-NGF 항체 및 그의 단편의 생성 방법을 고려한다. 배수체, 바람직하게는 교배 경쟁 효모의 이배체 또는 4배체 균주로부터 선택된 항-NGF 항체 및 그의 단편의 생성 방법이, 예를 들어 Olson 등의 미국특허 공개 제2009/0022659호 및 Garcia-Martinez 등의 미국특허 공개 제2009/0028784호에 교시되고, 그의 각각의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참조로서 포함된다.

[0851] 다른 항체 생성방법은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 키메라 항체의 생성 방법은 현재 당업계에 잘 공지되어 있다(예를 들어, Cabilly 등의 미국특허 제4,816,567호; 문헌[Morrison et al., P.N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984); Neuberger, M.S. et al., Nature, 314:268-270 (1985); Boulianne, G.L. et al., Nature, 312:643-46 (1984)]을 참조하며, 이들 각각의 개시내용은 본 명세서에 그의 전문이 참조로서 포함된다).

[0852] 마찬가지로, 다른 인간화된 항체 생성 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다(예를 들어, Queen 등의 미국특허 제5,530,101호, 제5,585,089호, 제5,693,762호 및 제6,180,370호; Winter 등의 미국특허 제5,225,539호 및 제6,548,640호; Carter 등의 미국특허 제6,054,297호, 제6,407,213호 및 제6,639,055호; Adair 등의 미국특허 제6,632,927호; 문헌[Jones, P.T. *et al*, Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L., *et al*, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen, M, *et al*, Science, 239:1534-36 (1988)]을 참조하며, 이들 각각의 개시내용은 본 명세서에 그의 전문이 참조로서 포함된다).

[0853] NGF 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항체 폴리펩타이드는 당업자에게 잘 공지된 통상적인 기법을 사용하여, 오페론 및 항체 중쇄를 암호화하는 DNA 서열을 함유하는 발현 벡터를 구성함으로써 생성될 수 있으며, 이때 항체 특이성이 필요한 CDR을 암호화하는 DNA 서열은 비-인간 세포 공급원, 바람직하게는 토끼 B-세포 공급원으로부터 유래되는 한편, 항체 쇄의 나머지 부분을 암호화하는 DNA 서열은 인간 세포 공급원으로부터 유래된다.

[0854] 제2 발현 벡터는 당업자에 의해 잘 공지된 동일한 통상적인 수단을 사용하여 생성되며, 상기 발현 벡터는 오페론 및 항체 경쇄를 암호화하는 DNA 서열을 함유하고, 이때 항체 특이성이 필요한 CDR을 암호화하는 DNA 서열은 비-인간 세포 공급원, 바람직하게는 토끼 B-세포 공급원으로부터 유래된 한편, 항체 쇄의 나머지 부분을 암호화하는 DNA 서열은 인간 세포 공급원으로부터 유래된다.

[0855] 발현 벡터는 당업자에게 잘 공지된 통상적인 기법에 의해 숙주 세포에 형질감염되어 형질감염된 숙주 세포를 생성하고, 상기 형질감염된 숙주 세포는 당업자에게 잘 공지된 통상적인 기법에 의해 배양되어 상기 항체 폴리펩타이드를 생성한다.

[0856] 숙주 세포는 상기 기재된 2개의 발현 벡터와 함께 공동 형질감염될 수 있는데, 제1 발현 벡터는 오페론을 암호화하는 DNA 및 경쇄-유래 폴리펩타이드를 함유하고, 제2 벡터는 오페론을 암호화하는 DNA 및 중쇄-유래 폴리펩타이드를 함유한다. 2개의 벡터는 상이한 선별가능한 마커를 함유하지만, 바람직하게는 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 실질적으로 동일한 발현을 달성한다. 대안적으로, 단일 벡터가 사용되며, 벡터는 중쇄와 경쇄 폴리펩타이드를 둘 다 암호화하는 DNA를 포함한다. 중쇄 및 경쇄에 대한 암호 서열은 cDNA, 게놈 DNA 또는 둘 다를 포함할 수 있다.

[0857] 항체 폴리펩타이드를 발현시키기 위해 사용되는 숙주 세포는 이콜라이와 같은 박테리아 세포 또는 진핵 세포 중 하나 일 수 있다. 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 이 목적을 위해 잘 정해진 유형의 포유류 세포, 예컨

대 골수종 세포, 중국 햄스터 난소(Chinese hamster ovary, CHO) 세포주, NSO 세포주 또는 HEK293 세포주가 사용될 수 있다.

[0858] 벡터에 의해 구성될 수 있는 일반적 방법, 숙주 세포를 생성하기 위해 필요한 형질감염 방법 및 상기 숙주 세포 모두로부터 항체 폴리펩타이드를 생성하기 위해 필요한 배양 방법은 통상적인 기법을 포함한다. 바람직하게는 항체를 생성하기 위해 사용되는 세포주가 포유류 세포주, 임의의 다른 적합한 세포주, 예컨대 이콜라이-유래 박테리아 균주와 같은 박테리아 세포주 또는 효모 세포주가 대안적으로 사용될 수 있다.

[0859] 유사하게는, 일단 생성되면, 항체 폴리펩타이드는, 예를 들어 크로스-플로(cross-flow) 여과, 황산암모늄 침전, 친화성 컬럼 크로마토그래피 등과 같은 당업계의 표준 절차에 따라 정제될 수 있다.

[0860] 본 명세서에 기재된 항체 폴리펩타이드는 또한 본 발명의 항체 폴리펩타이드와 동일한 치료적 용도에 대해 유용한 펩타이드 또는 비-펩타이드 모방체 중 하나의 설계 및 합성을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Saragobi et al, Science, 253:792-795 (1991)]을 참조하며, 그의 내용은 본 명세서에 그의 전문이 참조로서 포함된다.

[0861] ***스크리닝 분석***

[0862] 본 발명은 또한 NGF 관련 질병 또는 장애의 증상을 나타내는 환자에서 NGF와 관련된 질병 및 장애의 확인을 보조하도록 설계된 스크리닝 분석을 포함한다.

[0863] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항-NGF 항체 또는 그의 NGF 결합 단편은 NGF와 관련된 질병 또는 장애의 증상을 나타내는 환자로부터 얻은 생물학적 샘플에서 NGF의 존재를 검출하기 위해 사용된다. NGF의 존재 또는 그의 상승된 수준은 비교가능한 생물학적 샘플 내 NGF의 질병 전 수준과 비교할 때, NGF와 관련된 질병 또는 장애를 진단하는데 유리할 수 있다.

[0864] 본 발명의 다른 실시형태는 번역 후 변형된 항-NGF 항체 또는 그의 결합 단편을 사용하여 상기 환자로부터 생물학적 샘플 내 NGF 발현 수준을 분석하는 단계를 포함하는, 본 명세서에서 확인된 NGF 관련 질병 또는 장애의 증상을 나타내는 환자에서 NGF와 관련된 질병 또는 장애의 진단에서 보조하기 위한 진단적 또는 스크리닝 분석을 제공한다. 항-NGF 항체 또는 그의 결합 단편은 본 개시내용에서 앞서 제시된 것과 같은 검출가능한 모이어티를 포함하도록 번역후 변형될 수 있다.

[0865] 생물학적 샘플 내 NGF 수준은 본 명세서에 제시된 것과 같은 변형된 항-NGF 항체 또는 그의 결합 단편을 사용하고, NGF의 표준 수준(예를 들어, 정상 생물학적 샘플 내 수준)에 대해 생물학적 샘플 내 NGF의 수준을 비교하여 결정된다. 당업자는 정상 생물학적 샘플 간에 일부 가변성이 존재할 수 있다는 것을 이해할 것이며, 결과를 평가할 때 이를 고려할 것이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명의 항-NGF 항체는 특정 암 발생 단계와 NGF 발현 수준을 상호관련시키기 위해 사용될 수 있다. 당업자는 임상적으로 정해진 암 발생 단계에 대응하는 NGF 발현의 범위를 확립하기 위하여 다수 피험체에서 NGF를 측정할 수 있을 것이다. 이들 범위는 당업자가 암으로 진단된 피험체에서 NGF를 측정하고, 상기 암 단계에 대응하는 범위와 각 피험체의 수준을 상호관련시키도록 할 것이다. 당업자는 상이한 간격으로 환자에서 NGF를 측정함으로써, 암의 진행이 결정될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0866] 상기 인용된 분석은 또한 질병 또는 장애를 모니터링하는데 유용할 수 있으며, NGF 관련 질병 또는 장애를 갖는 것으로 믿어지는 환자로부터의 생물학적 샘플에서 얻은 NGF의 수준을 동일 환자로부터의 이전의 생물학적 샘플에서 NGF 수준과 비교하여, 상기 환자의 NGF 수준이 예를 들어 치료 섭생에 의해 변화되었는지 여부를 확인한다.

[0867] 본 발명은 또한 진단적 조성물의 진단적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 NGF를 발현시키는 세포의 존재를 검출하는 생체내 이미징 방법에 관한 것이다. 상기 생체내 이미징은 종양 또는 전이를 발현시키는 NGF의 검출 또는 이미징을 위해 유용하며, 예를 들어 효과적인 암 치료 프로토콜의 설계를 위한 계획 섭생의 부분으로서 유용할 수 있다. 치료 프로토콜은, 예를 들어 방사선, 화학치료, 사이토카인 치료, 유전자 치료 및 항체 치료 중 하나 이상뿐만 아니라 항-NGF 항체 또는 그의 단편을 포함할 수 있다.

[0868] 본 발명은 NGF에 본 발명의 항-NGF 항체의 결합을 검출하기 위한 키트를 추가로 제공한다. 특히, 키트는 본 발명의 항-NGF 항체 또는 그의 면역반응성 단편과 특이적으로 반응성인 NGF의 존재를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 키트는 또한 기질에 결합된 항체, 항원과 반응성인 2차 항체 및 항원과 2차 항체의 반응을 검출하기 위한 시약을 포함한다. 이러한 키트는 ELISA 키트일 수 있고, 기질, 1차 및 2차 항체, 적절하다면, 예를 들어 본 명

세서에 기재된 것과 같은 임의의 다른 필요한 시약, 예컨대 검출가능한 모이어티, 효소 기질 및 착색 시약을 포함할 수 있다. 진단 키트는 또한 면역블롯 키트의 형태일 수 있다.

[0869] 당업자는 생물학적 샘플이, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 혈청, 혈장, 소변, 타액, 점액, 흉수, 윤활액 및 척수액을 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[0870] ***NGF와 관련된 질병 및 장애의 증상을 호전시키거나 또는 감소시키거나, 또는 질병 또는 장애를 치료하거나 또는 예방하는 방법***

[0871] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-NGF 항체 또는 그의 단편은 NGF와 관련된 질병 및 장애의 증상을 호전시키거나 감소시키거나, 또는 질병 및 장애를 치료하거나 또는 예방하는데 유용하다. 본 명세서에 기재된 항-NGF 항체 또는 그의 단편뿐만 아니라 조합은 또한 이하에 더욱 상세하게 기재되는 약제학적 조성물의 형태에서 NGF와 관련된 질병 및 장애의 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량으로 투여될 수 있다.

[0872] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, Fab 단편은 환자에서 통증 치료를 위해 이용된다.

[0873] 본 발명의 다른 실시형태에서, 하나 이상의 항-NGF 1가 작용제는 상기 개체에서 염증을 실질적으로 상승시키기 않고 개체에서 통증의 증상을 호전시키거나 또는 감소시키거나, 또는 통증을 치료하거나 또는 예방하는데 유용하다. 대표적인 통증은 이하에 제시된다.

[0874] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-NGF 항체 또는 그의 단편은 및/또는 제2 작용제와 함께 다음의 비제한적으로 열거되는 질병 및 장애의 증상을 호전시키거나 또는 감소시키거나, 또는 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다: 염증성 통증, 수술 후 절개 통증, 복합부위 통증 증후군, 암 통증(원발성 또는 전이성 뼈암 통증), 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 초래된 통증, 골다공증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 관련된 통증 및 다른 침해수용성 통증뿐만 아니라 간세포 암종, 유방암, 간경변증.

[0875] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-NGF 항체 또는 그의 단편은 및/또는 제2 작용제와 함께 다음의 비제한적으로 열거되는 질병 및 장애의 증상을 호전시키거나 또는 감소시키거나, 또는 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다: 신경성, 신경병증성 또는 침해수용성 통증. 신경병증성 통증은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 환상지통, 섬유근육통, 월경통, 난소통, 반사성 교감신경성 이영양증 및 신경인성 통증을 포함할 수 있다. 다른 바람직한 실시형태에서, 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증, 등 아래 부분 통증, 당뇨병성 말초신경병증, 좌골신경통, 편두통, 및 다른 신경병증성 통증.

[0876] 본 발명의 다른 실시형태에서, 항체 및 단편, 특히 염증을 야기하지 않는 것을 포함하는 1가 단편을 포함하는 대상 NGF 길항물질은 개체에서 통증의 증상을 호전시키거나 또는 감소시키거나, 또는 통증을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 치료가능한 대표적인 통증 질환은 이하에 제시된다.

[0877] 본 발명의 일 실시형태에서, 개시된 NGF 항체 및 단편, 특히 염증을 야기하지 않는 것을 포함하는 2가 및 1가 단편을 포함하는 대상 NGF 길항물질은 단독으로 및/또는 2차 작용제와 함께 유용하고, 다음의 비제한적으로 열거되는 질병 및 장애의 증상을 호전시키거나 또는 감소시키거나, 또는 질병 및 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다: 염증성 통증, 수술 후 절개 통증, 복합부위 통증 증후군, 암 통증(특히 원발성 또는 전이성 뼈암 통증), 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 초래된 통증, 골다공증, 통풍뿐만 아니라 간세포 암종, 유방암, 간경변증.

[0878] 본 발명의 다른 실시형태에서, 개시된 NGF 항체 및 단편, 특히 염증을 야기하지 않는 것을 포함하는 2가 및 1가 단편을 포함하는 대상 NGF 길항물질은 단독으로 또는 다른 활성제와 함께 다음의 비제한적으로 열거되는 질병 및 장애의 증상을 호전시키거나 또는 감소시키거나, 또는 질병 및 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다: 신경성, 신경병증성 또는 침해수용성 통증. 신경병증성 통증은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 환상지통, 섬유근육통, 월경통, 난소통, 반사성 교감신경성 이영양증 및 신경인성 통증을 포함할 수 있다. 다른 바람직한 실시형태에서, 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증, 등 아래 부분 통증, 당뇨병성 말초신경병증, 좌골신경통, 편두통, 및 다른 신경병증성 통증.

[0879] 일반적으로, 개시된 NGF 항체 및 단편, 특히 염증을 야기하지 않는 것을 포함하는 2가 및 1가 단편을 포함하는 대상 NGF 길항물질은 단독으로 및/또는 제2 작용제와 함께 다음의 비제한적으로 열거되는 NGF-관련 질병 및 장애의 증상을 호전시키거나 또는 감소시키거나, 또는 질병 및 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하되, 질환은 급성 통증, 치통, 외상으로부터의 통증, 수술 통증, 절단 또는 농양으로부터 초래되는 통증, 작열통, 탈수질환, 삼차 신경통, 암, 만성 알코올 중독, 뇌졸중, 시상통증증후군, 당뇨병, 후천성 면역 결핍증(acquired immune

deficiency syndrome: "AIDS"), 독소, 화학치료, 일반적 두통, 편두통, 군발두통, 혼합된-혈관성 또는 비-혈관성 증후군, 긴장성 두통, 일반적 염증, 관절염, 류머티즘성 질병, 루푸스, 골관절염, 섬유근육통, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군,염증성 눈 질환, 염증성 또는 불안정 방광 장애, 건선, 염증성 성분에 의한 피부 질환, 일광화상, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 교원성 혈관 질환, 만성 염증성 질환, 염증성 통증 및 관련된 통각과민 및 이질통, 신경병증성 통증 및 관련된 통각과민 또는 이질통, 당뇨병성 말초신경병증 통증, 작열통, 교감신경 유지통, 구심로 차단 증후군, 천식, 상피조직 손상 또는 기능 장애, 단순 포진, 호흡 시 내장 운동성의 장애, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역, 상처, 화상, 알레르기성 피부 반응, 소양증, 백반증, 일반적 위장 장애, 대장염, 위 궤양, 십이지장 궤양, 혈관운동성 또는 알레르기성 비염, 또는 기관지 장애, 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염 또는 장기통이다.

[0880] NGF 항체 및 단편, 특히 염증을 야기하지 않는 것을 포함하는 2가 및 1가 단편을 포함하는 대상 NGF 길항물질이 단독으로 및/또는 제2 작용제와 함께 치료가능하거나 또는 예방가능한 "NGF-매개 질병" 및 "NGF-매개 질환"이라는 용어는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 급성 통증, 치통, 외상으로부터의 통증, 수술 통증, 절단 또는 농양으로부터 초래되는 통증, 작열통, 탈수질환, 삼차 신경통, 암, 만성 알코올 중독, 뇌졸중, 시상통증증후군, 당뇨병, 후천성 면역 결핍증("AIDS"), 독소 및 화학치료, 일반적 두통, 편두통, 군발두통, 혼합된-혈관성 및 비-혈관성증후군, 긴장성 두통, 일반적 염증, 관절염, 류머티즘성 질병, 루푸스, 골관절염, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군,염증성 눈 질환, 염증성 또는 불안정 방광 장애, 건선, 염증성 성분에 의한 피부 질환, 일광화상, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 교원성 혈관 질환, 만성 염증성 질환, 염증성 통증 및 관련된 통각과민 및 이질통, 신경병증성 통증 및 관련된 통각과민 및 이질통, 당뇨병성 말초신경병증 통증, 작열통, 교감신경 유지통, 구심로 차단 증후군, 천식, 상피조직 손상 또는 기능 장애, 단순 포진, 호흡 시 내장 운동성의 장애, 비뇨 생식기, 위장 또는 혈관 영역, 상처, 화상, 알레르기성 피부 반응, 소양증, 백반증, 일반적 위장 장애, 대장염, 위 궤양, 십이지장 궤양, 혈관운동성 또는 알레르기성 비염, 또는 기관지 장애, 월경통, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염, 및 장기통을 포함하는 증가된 NGF 수준 또는 NGF에 대해 증가된 민감성과 관련된 임의의 의학적 질환 또는 장애를 광범위하게 포함한다.

[0881] ***투여***

[0882] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-NGF 항체 또는 그의 NGF 결합 단편뿐만 아니라 상기 항체 또는 항체 단편의 조합은 수용 피험체 체중의 약 0.1 내지 100.0 mg/kg의 농도로 피험체에게 투여된다. 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-NGF 항체 또는 그의 NGF 결합 단편뿐만 아니라 상기 항체 또는 항체 단편의 조합은 수용 피험체 체중의 약 0.4 mg/kg의 농도로 피험체에게 투여된다. 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-NGF 항체 또는 그의 NGF 결합 단편뿐만 아니라 상기 항체 또는 항체 단편의 조합은 26주 이하마다 1회, 예컨대 16주 이하마다 1회, 8주 이하마다 1회, 4주 이하마다 1회, 2주 이하마다 1회, 1주 이하마다 1회 또는 1일 이하마다 1회로 수용 피험체에게 투여된다.

[0883] Fab 단편은 2주 이하마다, 1주 이하마다, 1일 이하마다, 1일에 다수 회 및/또는 몇 시간마다 투여될 수 있다. 본 발명의 일 실시형태에서, 환자는 원하는 결과를 얻기 위하여 1일 1 내지 6회로 나누어서 또는 서방출 형태로 주어지는 1일 당 0.01 mg/kg 내지 40 mg/kg의 Fab 단편을 투여받는다.

[0884] 주어진 환자에 투여된 항체 또는 Fab의 농도는 상기 제시된 대표적인 투여 농도 초과 또는 미만일 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0885] 당업자는, 예를 들어 본 명세서의 개시 및 문헌[Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; and Golan, D. E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins]의 교시에 의해 설명되는 일상적인 실험을 통해 효과적인 투약량 및 투여빈도를 결정할 수 있을 것이다.

[0886] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-NGF 항체 또는 그의 NGF 결합 단편뿐만 아니라 상기 항체 또는 항체 단편의 조합은 약제학적 조제물은 약제학적 조제물로 피험체에게 투여된다.

[0887] "약제학적 조성물"은 포유류에게 투여에 적합한 화학적 또는 생물학적 조성물을 지칭한다. 이러한 조성물은, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 구강, 피부, 경막, 흡입, 동맥내, 심장내, 뇌실내, 피내, 근육내, 비강내, 안내,

복막내, 수강내, 척추강내, 정맥내, 경구, 비경구, 관장 또는 좌약을 통해 직장내, 피하, 피부밑, 혀밑, 경피 및 경점막을 포함하는 다수의 경로 중 하나 이상을 통한 투여를 위해 특이적으로 조제될 수 있다. 추가로, 투여는 주사, 분말, 액체, 겔, 점적약 또는 다른 투여 수단에 의해 일어날 수 있다.

[0888] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재되는 항-NGF 항체 또는 이들의 NGF 결합 단편뿐만 아니라 상기 항체 또는 항체 단편의 조합은 하나 이상의 활성제와 조합되어 선택적으로 투여될 수 있다. 이러한 활성제는 진통제, 항-히스타민제, 해열제, 항-염증제, 항생제, 항바이러스제 및 항-사이토카인제를 포함한다. 활성제는 앞서 언급한 것 중 어떤 것에 대해 반응성인 항체 및 그의 수용체 중 어떤 것에 대해 반응성인 항체를 포함하여, 작용물질(agonist), 길항물질 및 TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN-α, IFN-ɣ, BAFF, CXCL13, IP-10, VEGF, EPO, EGF, HRG, 간세포 성장인자(Hepatocyte Growth Factor, HGF), 헵시딘의 조절인자를 포함한다. 활성제는 또한, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 2-아릴프로피온산, 아세클로페낙, 아세메타신, 아세틸살리실산(아스피린), 아클로페낙, 알미노프로펜, 아목시프린, 암피론, 아릴알칸산, 아자프로파존, 베노릴레이트(Benorylate)/베노릴레이트(Benorilate), 베녹사프로펜, 브롬페낙, 카프로펜, 셀레콕십, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 클로페존, COX-2 억제제, 덱시뷰프로펜, 덱스케토프로펜, 다이클로페낙, 다이플루니살, 드록시캄, 에텐자마이드, 에토돌락, 에토리콕십, 파이슬라민, 페남산, 펜뷰펜, 페노프로펜, 플루페남산, 플루녹사프로펜, 플루르바이프로펜, 이뷰프로펜, 이뷰프록삼, 인도메타신, 인도프로펜, 케뷰존, 케토프로펜, 케토롤락, 로녹시캄, 록소프로펜, 루미라콕십, 마그네슘 살리실레이트, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 메타미졸, 메틸살리실레이트, 모페뷰타존, 나부메톤, 나프록센, N-아릴안트라닐산, 신경성장인자(NGF), 옥사메타신, 옥사프로진, 옥시캄, 옥시펜뷰타존, 파레콕십, 페나존, 페닐뷰타존, 페닐뷰타존, 피록시캄, 피프로펜, 프로펜, 프로글루메타신, 피라졸리딘 유도체, 로페콕십, 살리실 살리실레이트, 살리실레이트, 설핀피라존, 설린닥, 수프로펜, 테녹시캄, 티아프로펜산, 톨페남산, 톨메틴 및 발데콕십을 포함한다.

[0889] 항-히스타민은 히스타민의 작용 또는 세포(예를 들어, 비만세포)로부터 그의 방출을 저지하는 임의의 화합물일 수 있다. 항-히스타민제는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 아크리바스틴, 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 베타타스틴, 브로모페니라민, 뷰클리진, 세티리진, 세티리진 유사체, 클로르페니라민, 클레마스틴, CS 560, 사이프로헵타딘, 데스로라타딘, 덱스클로르페니라민, 에바스틴, 에피나스틴, 펙소페나딘, HSR 609, 하이드록시진, 레보카바스틴, 로라티딘, 메트스코폴라민, 미졸라스틴, 노라스테미졸, 페닌다민, 프로메타진, 피릴아민, 터페나딘 및 트라닐라스트를 포함한다.

[0890] 항생제는, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 아미카신, 아미노글라이코사이드, 아목시실린, 암피실린, 안사마이신, 아스페나민, 아지트로마이신, 아즐로실린, 아즈트레오남, 박시트라신, 카바세펨, 카바페넴, 카베니실린, 세파클러, 세파드록실, 세팔렉신, 세팔로친, 세팔로틴, 세파만돌, 세파졸린, 세프디닐, 세프디토렌, 세페핌, 세픽심, 세포페라존, 세포탁심, 세폭시틴, 세프포독심, 세프프로질, 세프타지딤, 세프티뷰텐, 세프티족심, 세프토비프롤, 세프트리악손, 세푸록심, 세팔로스포린, 클로람페니콜, 실라스타틴, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클린다마이신, 클록사실린, 콜리스틴, 코-트리목사졸, 달포프리스틴, 데메클로사이클린, 다이클록사실린, 다이리트로마이신, 도리페넴, 독시사이클린, 에녹사신, 엘타페넴, 에리트로마이신, 에탐뷰톨, 플루클록사실린, 포스포마이신, 푸라졸리돈, 푸시딘산, 가티플록사신, 겔다나마이신, 젠타미신, 글라이코펩타이드, 허비마이신, 이미페넴, 아이소나이아지드, 카나마이신, 레보플록사신, 린코마이신, 리네졸리드, 로메플록사신, 로라카베프, 마크롤라이드, 마페나이드, 메로페넴, 메티실린, 메트로니다졸, 메즐로실린, 미노사이클린, 모노박탐, 목시플록사신, 뮤피로신, 나프실린, 네오마이신, 네틸마이신, 나이트로푸란토인, 놀플록사신, 오플록사신, 옥사실린, 옥시테트라사이클린, 파로모마이신, 페니실린, 페네실린, 피페라실린, 플라텐시마이신, 폴리믹신 B, 폴리펩타이드, 프론토실, 파이라진아마이드, 퀴놀론, 퀴뉴프리스틴, 리팜피신, 리팜핀, 록시트로마이신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 설파세타마이드, 설파메티졸, 설파닐리마이드, 설파살라진, 설피속사졸, 설폰아마이드, 테이코플라닌, 텔리트로마이신, 테트라사이클린, 테트라사이클린, 티카실린, 티니다졸, 토브라마이신, 트라이메토프림, 트라이메토프림-설파메톡사졸, 트롤레안도마이신, 트로바플록사신 및 반코마이신을 포함한다.

[0891] 활성제는 또한 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 코티코스테로이드, 코티솔, 코티손 아세테이트, 데옥시코티코스테론 아세테이트, 덱사메타손, 플루드로코티손 아세테이트, 글루코코티코이드, 하이드로코티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 스테로이드 및 트라이암시놀론을 포함한다. 이들 활성제의 임의의 적합한 조합이 또한 고려된다.

[0892] "약제학적 부형제" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 활성 치료제가 조제는 보통 액체인 담체이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 활성 치료제는 본 명세서에 기재된 인간화된 항체 또는 그의 하나 이상의 단편이다. 부형제는 화학적 및/또는 생물학적 안정성 및 방출 특징을 제공할 수 있지만, 일반적으로 조제물에 임의의 약리

학적 활성을 제공하지 않는다. 대표적인 조제물은, 예를 들어 참조로서 포함되는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Grennaro, A., Ed., 1995]에서 찾을 수 있다.

[0893] 본 명세서에 사용되는 "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "부형제"는 생리적으로 양립가능한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제를 포함한다. 일 실시형태에서, 담체는 비경구 투여에 적합하다. 대안적으로, 담체는 정맥내, 복막내, 근육내 또는 혀밑 투여에 적합할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 멸균 수용액 또는 분산제 및 멸균 주사 용액 또는 분산제의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 약제학적으로 활성인 물질에 대해 이러한 매질 및 작용제의 사용은 당업계에 잘 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제로서 활성 화합물과 양립불가능한 경우를 제외하고, 본 발명의 약제학적 조성물에서 그의 사용이 고려된다. 보충의 활성 화합물이 또한 조성물에 포함될 수 있다.

[0894] 약제학적 조성물은 전형적으로 멸균이며, 제조 및 저장 조건하에서 안정하여야 한다. 본 발명은 약제학적 조성물이 동결건조 형태로 존재한다는 것을 고려한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀젼, 리포좀 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 규칙적 구조로 조제될 수 있다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올 폴리올(예를 들어, 글라이세롤, 프로필렌 글라이콜 및 액체 폴리에틸렌 글라이콜) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 본 발명은 추가로 약제학적 조성물에서 안정제의 포함을 고려한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산제의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0895] 다수의 경우에 등장제, 예를 들어 당, 폴리알코올, 예컨대 조성물 내 만니톨, 솔비톨 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 장기적인 흡수는 조성물에서 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함함으로써 초래될 수 있다. 게다가, 알칼린 폴리펩타이드는, 예를 들어 서방성 폴리머를 포함하는 조성물에서 시간 방출 조제물 중에서 조제될 수 있다. 활성 화합물은 이식물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하여 제어방출 조제물과 같이 빠른 방출에 대해 화합물을 보호하는 담체와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체양립가능한 폴리머, 예컨대 에틸렌비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글라이콜산, 콜라겐, 폴리오쏘에스터, 폴리락트산 및 폴리락트, 폴리글라이콜 공중합체(PLG)가 사용될 수 있다. 이러한 조제물의 제조를 위한 다수의 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0896] 인용된 실시형태 각각에 대해, 화합물은 다양한 제형에 의해 투여될 수 있다. 당업자에게 공지된 임의의 생물학적으로 허용가능한 제형 및 그의 조합이 고려된다. 이러한 제형의 예는, 제한 없이, 재구성가능한 분말, 엘릭시르, 액체, 용액, 현탁액, 에멀젼, 분말, 과립, 입자, 마이크로입자, 분산가능한 과립, 사쉐, 흡입제, 에어로졸 흡입제, 패치, 입자 흡입제, 이식물, 데포 이식물, 주사가능물질(피하, 근육내, 정맥내 및 피내를 포함), 주입물 및 이들의 조합을 포함한다.

[0897] 다양한 예시된 본 발명의 실시형태의 상기 기재는 철저한 것으로 또는 개시된 정확한 형태로 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명에 대한 구체적 실시형태 및 실시예가 예시적 목적을 위해 본 명세서에 기재되지만, 당업자가 인식하는 것과 같이 다양한 동등한 변형이 본 발명의 범주 내에서 가능하다. 본 발명의 본 명세서에 제공된 교시는 상기 기재된 실시예 이외에 다른 목적을 위해 적용될 수 있다.

[0898] 이들 및 다른 변화는 상기 기재한 설명에 비추어 본 발명에 의해 만들어질 수 있다. 일반적으로, 다음의 특허청구범위에서, 사용된 용어는 본 명세서 및 특허청구범위에 개시된 구체적 실시형태로 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 따라서, 본 발명은 개시내용에 의해 제한되지 않지만, 대신에 본 발명의 범주는 다음의 특허청구범위에 의해 완전하게 결정될 것이다.

[0899] 본 발명은 앞서 언급한 설명 및 실시예에서 구체적으로 기재된 것 이외의 방법으로 실행될 수 있다. 본 발명의 수많은 변형 및 변화가 상기 교시에 비추어 가능하며, 따라서 첨부하는 특허청구범위의 범주 내에 있다.

[0900] 항원-특이적 B 세포의 클론 집단을 얻기 위한 방법에 관한 특정 교시는 2006년 5월 19일 출원된 미국 가특허출원 제60/801,412호에 개시되며, 그의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참조로서 포함된다.

[0901] 토끼-유래 단클론성 항체의 인간화 및 항원 결합 친화성을 유지하기 위한 바람직한 서열 변형에 관한 특정 교시는 2008년 5월 21일 출원된 국제특허출원 공개 WO/2008/144757호에 대응하는 국제특허출원 PCT/US2008/064421호(발명의 명칭: Novel Rabbit Antibody Humanization Methods and Humanized Rabbit Antibodies)에 개시되며, 그의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참조로서 포함된다.

[0902] 교배 경쟁 효모를 사용하여 항체 또는 그의 단편을 생성하는 것에 관한 특정 교시 및 대응하는 방법은 2006년 5

월 8일 출원된 미국 특허출원 제11/429,053호에 개시되며(미국특허출원 공개 US2006/0270045호), 그의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참조로서 포함된다.

[0903] 특정 NGF 항체 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드는 이 특허 출원에 수반되는 서열목록에 개시되며, 상기 서열목록의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참조로서 포함된다.

[0904] 본 발명의 배경기술, 발명의 내용 및 실시예에 인용된 각각의 문헌(특허, 특허 출원, 논문, 초록, 매뉴얼, 서적 또는 다른 개시내용을 포함)의 전체 개시내용은 본 명세서에 그의 전문이 참조로서 포함된다.

[0905] 다음의 실시예는 대상 발명의 제조 및 사용방법의 완전한 개시 및 기재와 함께 당업자에게 제공을 위해서 제시되며, 본 발명에 관한 것의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 사용한 숫자(예를 들어, 양, 온도, 농도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위한 노력이 있었지만, 일부 실험적 오류 및 편차가 허용되어야 한다. 달리 표시되지 않는다면, 부분은 중량부이며, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨이며; 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.

[0906] **실시예**

[0907] ***실시예 1****NGF에 결합되는 항체의 제조*

[0908] 본 명세서에 기재된 항체 선택 프로토콜을 사용함으로써, 대규모 항체 패널을 만들 수 있다.

[0909] 면역화 전략

[0910] 토끼를 huNGF(미네소타주 미네아폴리스에 소재한 알앤디 시스템즈(R&D Systems))로 면역화시켰다. 면역화는 완전 프로인트 애주번트(complete Freund's adjuvant, CFA)(시그마(Sigma)) 중의 100㎍의 제1 피하 주사 다음 2주 후 불완전 프로인트 애주번트(IFA)(시그마(Sigma))에서 각각 50 ㎍의 2회 부스트로 이루어진다. 동물을 제55일에 출혈시켰고, ELISA(항원 인식)에 의해 및 T1165 세포주를 사용하는 비방사성 증식 분석(프로메가(Promega))에 의해 혈청 역가를 결정하였다.

[0911] 항체 선별 역가 평가

[0912] 인간 NGF에 결합되는 항체를 확인하고 특성규명하기 위하여, 항체 함유 용액을 ELISA에 의해 시험하였다. 간략하게, 뉴트라비딘 코팅된 플레이트(서모 사이언티픽(Thermo Scientific))를 실온에서 1시간 동안 ELISA 완충제(0.1mg/㎖ BSA, 1×PBS pH 7.4, 0.002% 트윈(Tween) 20 및 0.005% 아자이드나트륨)으로 차단시켰다. 그 다음에 플레이트를 실온에서 1시간 동안 ELISA 완충제 중에서 1㎍/㎖ 비오틴화된 B-NGF 용액으로 코팅시켰다. 이 다음에 세척 단계(3x, PBS + 0.05% 트윈(Tween) 20을 사용) 및 ELISA 완충제에 의한 제2 차단이 있었다. 그 다음에 재조합 항체를 플레이트 상에 첨가하였고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시킨 다음, PBS/트윈(Tween) 용액으로 3x 세척하였다. 개발을 위해, 항-토끼 Fc-HRP(ELISA 완충제 중에서 1:5000 희석)를 웰 상에 첨가하였고, RT에서 45분 동안 인큐베이션시켰다. PBS/트윈(Tween) 용액으로 3x 세척 단계 후, 플레이트를 3분 동안 TMB 기질을 사용하여 진행하였고, 0.5M HCl을 사용하여 중단시켰으며 450nm에서 판독하였다.

[0913] 기능성 역가 평가

[0914] NGF-의존적 세포 증식을 차단하는 NGF 항체의 능력에 대한 시험을 위하여, 본 발명자들은 TF-1 세포를 사용하였다(Chevalier *et al*. Expression and functionality of the trkA proto-oncogene product/NGF receptor in undifferentiated hematopoietic cells. Blood (1994) vol. 83 (6) pp. 1479-85). 간략하게, TF-1 세포를 rhuGM-CSF로 보충한 10% FBS cRPMI 배지("경쟁 배지")에서 유지하였다. 분석일에, 항체를 둥근 바닥 96웰 플레이트 내 경쟁 배지에서 단계 희석시켰다. B-NGF(알앤디 시스템즈(R&D systems))를 동시에 첨가하였고, 얻어진 항체/B-NGF 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. Ab와 B-NGF 혼합물을 인큐베이션시키는 동안, TF-1 세포를 완전 배지로 3x 세척시켰고, 계측하였으며, 50㎕ 부피로 웰 당 25,000개 세포를 사용하여 편평 바닥 96웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 1시간 인큐베이션 후, NGF-항체 혼합물을 세포 상에 첨가하였고, 플레이트를 습한 5% CO_2 인큐베이터 내 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션시켰다. 제조업자의 설명서에 따라 "셀타이터(CellTiter)" 수용액 세포증식 분석(프로메가(Promega))을 사용하여 세포 증식을 측정하였다. 항체 농도에서 신호의 의존도를 분석하였고, IC50 값을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 프로그램을 사용하여 계산하였다.

[0915] 조직 채취

[0916] 일단 허용가능한 역가가 확립되면, 토끼(들)를 희생시켰다. 비장, 림프절, 및 전혈을 채취하였고, 다음과 같이

처리하였다:

[0917] 조직을 해리시키고, 20 cc 주사기의 플런저로 70 ㎛(피셔(Fisher))에서 멸균 와이어 메쉬를 통해 밀어냄으로써 비장 및 림프절을 단일 세포 현탁액 내로 처리하였다. 세포를 PBS 중에서 수집하였다. 세포를 원심분리에 의해 2회 세척하였다. 최종 세척 후, 세포 밀도를 트립판 블루에 의해 결정하였다. 세포를 1500 rpm에서 10분 동안 원심분리시켰고; 상청액을 폐기하였다. 세포를 FBS(Hyclone) 중의 10% 다이메틸 설폭사이드(DMSO, 시그마(Sigma))의 적절한 부피에서 재현탁시켰고, 1 ㎖/바이알로 제공하였다. 바이알을 24시간 동안 완만동결실 내 -70℃에 저장하였고, 액체 질소 중에서 저장하였다.

[0918] 말초 혈액 단핵 세포(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)를 FBS가 없는 상기 기재한 저글루코스 배지의 동일 부분과 전혈을 혼합함으로써 단리시켰다. 35㎖의 전혈 혼합물로 45㎖ 원뿔형 관(코닝(Corning)) 내 8㎖의 림폴라이트 래빗(Lympholyte Rabbit)(씨더레인(Cedarlane)) 상에 조심스럽게 층을 만들었고, 진탕하지 않고 실온의 2500 rpm에서 30분 동안 원심분리시켰다. 원심분리 후, 유리 파스퇴르 피펫(VWR)을 사용하여 PBMC 층을 조심스럽게 제거하였고, 합하였으며, 깨끗한 50㎖ 바이알에 넣었다. 실온에서 10분 동안 1500 rpm에서 원심분리에 의해 상기 기재한 변형 배지로 세포를 2회 세척하였고, 트립판 블루 염색에 의해 세포 밀도를 결정하였다. 최종 세척 후, 세포를 적절한 부피의 10% DMSO/FBS 배지 중에서 재현탁시켰으며 상기 기재한 바와 같이 냉동시켰다.

[0919] B 세포 배양물

[0920] B 세포 배양물의 셋팅일에, PBMC, 비장세포, 또는 림프절 바이알을 사용을 위해 해동시켰다. 바이알을 LN2 탱크로부터 제거하였고, 해동까지 37℃ 수욕에 두었다. 바이알의 내용물을 15㎖ 원뿔형 원심분리 튜브(코닝(Corning))에 옮겼고, 상기 기재한 10㎖의 변형 RPMI를 튜브에 서서히 첨가하였다. 세포를 1.5K rpm에서 5분 동안 원심분리시켰고, 상청액을 버렸다. 세포를 10㎖의 신선한 배지에서 재현탁시켰다. 세포 밀도 및 생존력을 트립판 블루에 의해 결정하였다. 세포를 다시 세척하였고, 1E07 세포/80㎕ 배지에 재현탁시켰다. 비오틴화된 huNGF(B huNGF)를 3 ㎍/㎖의 최종 농도로 세포 현탁액에 첨가하였고, 4℃에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 포스페이트-완충제(PBF): Ca/Mg이 없는 PBS(하이클론(Hyclone)), 2mM 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 0.5% 소 혈청 알부민(BSA)(시그마(Sigma)-바이오틴 없음)의 2회의 10㎖ 세척으로 미결합 B huNGF를 제거하였다. 제2 세척 후, 세포를 1E07 세포/80㎕ PBF에서 재현탁시켰다. 20㎕의 MACS(등록상표) 스트렙타비딘 비드(밀테니(Milteni))/10E7 세포를 세포 현탁액에 첨가하였다. 세포를 4℃에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 세포를 2㎖의 PBF/10E7 세포로 1회 세척하였다. 세척 후, 세포를 1E08 세포/500㎕의 PBF에서 재현탁시켰고, 따로 챙겨두었다. MACS(등록상표) MS 컬럼(밀테니(Milteni))을 마그네틱 스탠드(밀테니(Milteni)) 상에서 500㎖의 PBF로 사전 세정하였다. 세포 현탁액을 프레-필터를 통해 컬럼에 적용하였고, 미결합 분획을 수집하였다. 컬럼을 1.5㎖의 PBF 완충제로 세척하였다. 마그네틱 스탠드로부터 컬럼을 제거하였고, 깨끗한 멸균 5㎖ 폴리프로필렌 팔콘(Falcon) 튜브에 넣었다. 1㎖의 PBF 완충제를 컬럼 상단에 첨가하였고, 양성의 선별 세포를 수집하였다. 양성 및 음성 세포 분획의 수율 및 생존률을 트립판 블루 염색에 의해 결정하였다. 포지티브 선별로 출발 세포 농도의 평균 1%를 수득하였다.

[0921] 파일럿 세포 스크린을 확립하여 배양물에 대한 씨딩 수준(seeding level)의 정보를 제공하였다. 10, 25, 50, 100 또는 200 풍부화된 B 세포/웰에서 플레이트를 씨딩하였다. 추가로, 각 웰은 방사선 조사된 EL-4.B5 세포(5,000 Rad)의 50K 세포/웰 및 적절한 수준의 활성화된 토끼 T 세포 상청액을(미국특허 공개 제20070269868호를 참조)(제제에 따라서 1 내지 5% 범위) 250㎕/웰의 최종 부피로 고글루코스 변형 RPMI 배지에서 함유하였다. 배양물을 4% CO_2 중의 37℃에서 5 내지 7일 동안 인큐베이션시켰다.

[0922] 선별적 항체 스크리닝 B 세포의 확인

[0923] 5 내지 7일 사이에 항원 인식 및 기능적 활성에 대해 배양물을 시험하였다.

[0924] 항원 인식 스크리닝

[0925] B 세포 배양물(BCC) 웰로부터의 상청액의 50㎕가 항체 공급원으로서 사용되는 것을 제외하고, 사용한 ELISA 포맷은 상기 기재한 바와 같다. 조건화된 배지를 항원-코팅 플레이트에 옮겼다. 포지티브 웰을 확인한 후, 상청액을 제거하였고, 96-웰 마스터 플레이트(들)에 옮겼다. 본래의 배양 플레이트를 그 다음에 40 ㎕/웰을 제외한 모든 상청액을 제거하고, FBS 중의 16% DMSO의 60 ㎕/웰을 첨가함으로써 냉동시켰다. 플레이트를 페이퍼 타월로 싸서 -70℃에서 10% DMSO의 첨가 후 동결 및 냉동시켰다.

[0926] 기능성 활성 스크리닝

[0927] NGF-의존적 세포 증식을 차단하는 NGF 항체의 능력에 대한 시험을 위해, 본 발명자들은 TF-1 세포를 사용하였다(Chevalier *et al*. Expression and functionality of the trkA proto-oncogene product/NGF receptor in undifferentiated hematopoietic cells. Blood (1994) vol. 83 (6) pp. 1479-85). 간략하게, TF-1 세포를 rhuGM-CSF로 보충한 10%FBS cRPMI 배지("완전 배지")에서 유지하였다. 분석일에, 항체를 둥근 바닥 96웰 플레이트 내 경쟁 배지에서 단계 희석시켰다. B-NGF(알앤디 시스템즈(R&D systems))를 동시에 첨가하였고, 얻어진 항체/B-NGF 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. Ab와 B-NGF 혼합물을 인큐베이션시키는 동안, TF-1 세포를 완전 배지로 3x 세척시켰고, 계측하였으며, 50㎕ 부피로 웰 당 25,000개 세포를 사용하여 편평 바닥 96웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 1시간 인큐베이션 후, NGF-항체 혼합물을 세포 상에 첨가하였고, 플레이트를 습한 5% CO_2 인큐베이터 내 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션시켰다. 제조업자의 설명서에 따라 "셀타이터(CellTiter)" 수용액 세포증식 분석(프로메가(Promega))을 사용하여 세포 증식을 측정하였다. 항체 농도에서 신호의 의존도를 분석하였고, IC50 값을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 프로그램을 사용하여 계산하였다.

[0928] B 세포 회수

[0929] 관심의 웰을 함유하는 플레이트는 -70℃로부터 제거하였고, 각 웰로부터 세포를 배지/웰의 5 내지 200㎕ 세척으로 회수하였다. 세척물을 1.5㎖ 멸균 원심분리 튜브에 풀링시켰고, 세포를 1500rpm에서 2분 동안 펠렛화하였다.

[0930] 튜브를 뒤집었고, 회전을 반복하였으며, 상청액을 조심스럽게 제거하였다. 세포를 100 ㎕/튜브 배지 내에서 재현탁시켰다. 배지 내에서 1:100으로 희석된 100㎕ 비오틴화된 NGF 코팅 스트렙타비딘 M280 다이나비드(dynabead)(인비트로젠(Invitrogen)) 및 16㎕의 염소 항-토끼 H&L IgG-FITC를 세포 현탁액에 첨가하였다.

[0931] 20㎕의 세포/비드/FITC 현탁액을 제거하였고, 5㎕ 점적(droplet)을 35 내지 40 점적/슬라이드의 시그마코트(Sigmacote)(시그마(Sigma))로 사전 처리한 유리 슬라이드(코닝(Corning)) 상에서 제조하였다. 점적을 잠기게 하기 위해 파라핀 오일(JT 베이커(JT Baker))의 불침투성 장벽을 첨가하였고, 슬라이드를 37℃로 90분 동안 암실 내 4% CO_2에서 인큐베이션시켰다.

[0932] 항체를 생성하는 특이적 B 세포는 항체 분비에 기인하는 그 주위의 형광 고리, 비드-결합 비오틴화된 항원의 인식 및 형광-IgG 검출 시약에 의한 이후의 검출에 의해 확인할 수 있다. 일단 관심의 세포가 확인되면, 형광 고리 중심의 세포를 미세조작기(에펜도르프(Eppendorf))를 통해 회수하였다. 항체를 합성하고 노출시키는 단일 세포를 250㎕ 마이크로원심분리기 튜브에 옮겼고, 드라이아이스에 두었다. 관심의 모든 세포를 회수한 후, 장기간 저장을 위해 이들을 -70℃로 옮겼다.

[0933] 항원-특이적 B 세포로부터 항체 서열의 단리

[0934] 항체 서열을 단일 단리시킨 B-세포 또는 클론의 B 세포 집단으로부터 단리시킨 항원 특이적 B-세포로부터 조합 RT-PCR 기반 방법을 사용하여 회수하였다. 토끼 면역글로뷸린 서열과 같은 면역글로뷸린 유전자(중 및 경)의 보존 및 불변 영역에서 어닐링을 위해 프라이머를 설계하고, 2-단계 내포(nested) PCR 회수 단계를 사용하여 항체 서열을 얻는다. 각 웰로부터의 앰플리콘을 회수 및 크기의 완전함에 대해 분석한다. 그 다음에 얻어진 단편을 서열 클론성을 지문 채취하기 위해 AluI로 분해시킨다. 동일한 서열은 그의 전기 이동 분석에서 보통의 분열 패턴을 나타낸다. 본래 중쇄 및 경쇄 앰플리콘 단편은 그 다음에 HindIII와 XhoI 또는 HindIII와 BsiwI로 제한 효소 분해되어 클로닝을 위한 DNA의 각 조각을 제조한다. 그 다음에 얻어진 분해물을 발현 벡터에 결찰시키고, 플라스미드 전파 및 생성을 위해 박테리아 내로 형질전환시킨다. 서열 특성규명을 위해 콜로니를 선택한다.

[0935] 원하는 항원 특이성 및/또는 기능성 특성의 단클론성 항체의 재조합체 생성

[0936] 단일 단클론성 항체를 함유하는 각 웰에 대해 정확한 전장 항체 서열을 확립하였고, 퀴아젠(Qiagen) 고체상 방법을 사용하여 미니프렙 DNA를 제조한다. 그 다음에 이 DNA를 포유류 세포를 형질감염시키기 위해 사용하여 재조합 전장 항체를 생성한다. 항체 함유 상청액 또는 단백질-A 친화성 정제 항체 중 하나를 항원 인식에 대해 시험하고, 본래의 특징을 확인하기 위한 기능성 특성을 재조합 항체 단백질에서 발견한다.

[0937] 항원 특이적 ELISA

[0938] 인간 NGF, 항체- 및 Fab-함유 용액에 결합된 항체 및 Fab 단편을 확인하고, 특성규명하기 위하여 ELISA에 의해 시험하였다. 간략하게, 뉴트라비딘 코팅 플레이트(서모 사이언티픽(Thermo Scientific))를 ELISA 완충제(0.1mg/㎖ BSA, 1xPBS pH 7.4, 0.002% 트윈(Tween) 20 및 0.005% 아자이드화나트륨)로 실온에서 1시간 동안 차단시켰다. 그 다음에 플레이트를 ELISA 완충제 중의 1 ㎎/㎖ 비오틴화된 B-NGF 용액으로 실온에서 1시간 동안 코팅시

켰다. 이 다음에 세척 단계(3x, PBS + 0.05% 트윈(Tween) 20을 사용)가 있으며, ELISA 완충제로 두 번째 차단을 하였다. 재조합 항체 또는 Fab를 그 다음에 플레이트 상에 첨가하였고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시킨 다음, PBS/트윈(Tween) 용액으로 3x 세척하였다. 진행을 위해, 항-인간 Fc-HRP 또는 항-인간 Fab-단편 HRP(ELISA 완충제 중의 1:5000 희석)을 웰에 첨가하였고, 실온에서 45분 동안 인큐베이션시켰다. PBS/트윈(Tween) 용액으로 3x 세척 단계 후, 3분 동안 TMB 기질을 사용하여 플레이트를 진행시켰고, 0.5M HCl을 사용하여 중단시켰으며, 450nm에서 판독하였다.

[0939] 결과: 도 24 내지 도 40은 항-NGF 항체 Ab1 내지 Ab21가 NGF에 결합된다는 것을 보여준다. 더 나아가, 도 28 및 도 29는 Fab 항체 단편 Fab1 및 Fab2가 NGF에 결합된다는 것을 보여준다.

[0940] 기능성 활성 스크리닝

[0941] NGF-의존적 및 TrkA 수용체-매개 세포 증식 활성을 차단하는 NGF 항체의 능력을 시험하기 위하여, 본 발명자들은 TF-1 세포를 사용하였다(Chevalier *et al*. Expression and functionality of the trkA proto-oncogene product/NGF receptor in undifferentiated hematopoietic cells. Blood (1994) vol. 83 (6) pp. 1479-85). 간략하게, TF-1 세포를 rhuGM-CSF로 보충한 10%FBS cRPMI 배지("완전 배지") 내에서 유지하였다. 분석일에, 항체를 둥근 바닥 96웰 플레이트 내 완전 배지에서 단계 희석시켰다. B-NGF(알앤디 시스템즈(R&D systems))를 동시에 첨가하였고, 얻어진 항체/B-NGF 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. Ab와 B-NGF 혼합물을 인큐베이션시키는 동안, TF-1 세포를 완전 배지와 함께 3x 세척하였고, 계측하였으며, 50㎕ 부피로 웰 당 25,000개 세포를 사용하여 편평 바닥 96웰 플레이트에서 플레이팅시켰다. 1시간 인큐베이션 후, NGF-항체 혼합물을 세포에 첨가하였고, 플레이트를 습한 5% CO_2 인큐베이터 내 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션시켰다. 제조업자의 설명서에 따라 "셀타이터(CellTiter)" 수성 용액 세포 증식 분석(프로메가(Promega))를 사용하여 세포 증식을 측정하였다. 항체 농도 상에서 신호의 의존도를 분석하였고, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 프로그램을 사용하여 IC50 값을 계산하였다.

[0942] 결과: 도 41-52는 항-NGF 항체 Ab1 내지 Ab20이 TF-1 세포 증식을 억제한다는 것을 보여준다. 더 나아가, 도 44는 Fab 항체 단편이 또한 TF-1 세포의 증식을 억제한다는 것을 입증한다. 이들 Fab 항체 단편은 1) Fab2의 피키아 파스토리스 발현; 및 2) 피키아 파스토리스에서 생성된 Ab21의 효소적 분해(Fab1)에 의해 생성되었다.

[0943] ***실시예 2:****Fab 단편의 효소적 생성*

[0944] 제조업자 설명사에 따라 고정 파파인을 사용하여 파파인(Thermo/Pierce) 분해를 수행하였다. 간략하게, 정제된 항체를 고정 파파인과 함께 시스테인/HCl-함유 완충제 중에서 가벼운 로킹(rocking)에 의해 37℃에서 인큐베이션시켰다. 알리쿼트를 취하고, 중쇄 절단을 위해 SDS-PAGE를 사용하여 분석함으로써 분해를 모니터링하였다. 반응을 중단시키기 위해, 고정 파파인을 최대한 오래 가게 하였고, 50mM 트리스(Tris) pH 7.5를 사용하여 세척시켰으며, 여과시켰다. 미분해 전장 항체 및 Fc 단편을 맵실렉트슈어(MabSelectSure)(GE) 컬럼을 사용하여 제거하였다.

[0945] ***실시예 3****효모 세포 발현*

[0946] *항체 유전자*: 키메라 인간화된 토끼 단클론성 항체의 합성과 관련된 유전자를 클로닝하고 구성하였다.

[0947] 방법

[0948] *중쇄 및 경쇄 항체에 대한 피키아 파스토리스 발현 벡터의 구성*

[0949] 경쇄 및 중쇄 단편(키메라 또는 인간화됨)을 상업적으로 합성하였고, pGAP 발현 벡터 내로 서브클로닝시켰다. pGAP 발현 벡터는 노출을 위한 면역글로불린 쇄 및 인간 혈청 알부민(HAS) 리더 서열의 발현을 구동시키는 GAP 프로모터를 사용한다. 추가로, 이 벡터는 보통의 구성요소, 예컨대 박테리아의 복제원점과 같은 보통의 구성요소 및 항생제 제오신(Zeocin)(상표명)(플레오마이신)에 저항성을 부여하는 *Sh ble* 유전자의 복제물을 함유한다. 제오신(Zeocin)(상표명)은 그의 게놈 내로 원하는 발현 벡터를 함유하는 균주의 선별 수단을 제공한다.

[0950] *피키아 파스토리스의 반수체 met1 및 lys3 숙주 균주로 발현 벡터의 형질전환*

[0951] 반수체 피키아 파스토리스 균주의 형질전환 및 피키아 파스토리스 성주기의 조작에 사용되는 모든 방법을 피키아 프로토콜에 기재된 바와 같이 행하였다(Methods in Molecular Biology Higgings, DR, and Cregg, JM, Eds. 1998. Humana Press, Totowa, NJ). 각 벡터의 형질전환 전에 GAP 프로모터 서열 내에서 선형화시켜 피키아 파스토리스 게놈의 GAP 프로모터 좌위 내로 벡터의 통합을 지시하였다. 전기천공법을 사용하여 반수체 균주를 형

질감염시켰고, 성공적인 형질전환체를 YPD 제오신(Zeocin)(상표명) 플레이트 상에서 선별한 다음, 2일 동안 96-웰 플레이트에서 배양시켰다. 반수체 균주를 교배시키고, 영양요구체 마커(즉, Lys 및 Met)가 없을 때 그의 성장 능력에 대해 선별하였다. 그 다음에 발현을 모니터링하는 단백질 A 바이오센서에 적합한 포트바이오 옥텟 시스템(ForteBio Octet system)을 사용하여 이배체 균주를 전장 또는 Fab 항체 단편 중 하나를 발현시키는 그의 능력에 대해 선별하였다

[0952] ***실시예 4****피키아 파스토리스 내 Ab21 및 Fab2의 발현*

[0953] 전장 Ab21 또는 Fab2 항체 단편 중 하나의 발현을 위한 2가지 피키아 균주를 만들었다. 전장 또는 Fab 발현 균주 둘 다에 대해, 반수체 균주를 만들었고, 이후에 교배시켰다. 하나의 반수체 균주는 Ab21에 대해 전장 경 서열을 발현시켰고, 다른 반수체 균주는 전장 Ab21 또는 절단된 형태의 중쇄 중 하나를 발현시켜 Fab 단편(예를 들어, Fab2)을 발현시켰다. 각각의 이배체 균주를 사용하여 연구 세포 은행을 만들었고, 바이오리액터에서 발현을 위해 사용하였다.

[0954] 우선, 접종물을 다음의 영양소(%w/v)를 포함하는 배지를 사용하는 연구 세포 은행을 사용하여 확장시켰다: 효모 추출물 3%, 무수 덱스트로스 4%, YNB 1.34%, 0.004% 바이오틴과 함께 100mM 인산칼륨. 배양물을 30℃ 및 300rpm으로 진탕 인큐베이터에서 대략 24시간 동안 확장시켜 발효기에 대한 접종물을 만들었다. 그 다음에 10% 접종물을 멸균 성장 배지를 함유하는 랩포스(Labfors) 2.5ℓ 작업 부피 용기에 첨가하였다. 전장 Ab21에 대한 성장 배지는 다음의 영양소로 구성되었다: 황산칼륨 18.2 g/ℓ, 인산암모늄 1염기성 36.4 g/ℓ, 인산칼륨 2염기성 12.8 g/ℓ, 황산마그네슘 7수화물 3.72 g/ℓ, 시트르산나트륨 2수화물 10 g/ℓ, 글라이세롤 40 g/ℓ, 효모 추출물 30 g/ℓ, PTM1 미량 금속 4.35 ml/ℓ 및 거품억제제(antiform) 204 1.67 ml/ℓ. PTM1 미량 금속 용액은 다음의 성분으로 구성되었다: 황산구리 5수화물 6 g/ℓ, 요오드화나트륨 0.08 g/ℓ, 황산망간 수화물 3 g/ℓ, 몰리브덴산나트륨 2수화물 0.2 g/ℓ, 붕산 0.02 g/ℓ, 염화코발트 0.5 g/ℓ, 염화아연 20 g/ℓ, 황산제일철 7수화물 65 g/ℓ, 바이오틴 0.2 g/ℓ, 및 황산 5 ml/ℓ.

[0955] Fab2 단편을 위한 성장 배지는 다음의 영양소로 구성된다: 황산칼륨 10.92 g/ℓ, 암모늄 포스페이트 1염기성 21.84 g/ℓ, 인산칼륨 2염기성 7.68 g/ℓ, 황산마그네슘 7수화물 3.72 g/ℓ, 시트르산나트륨 2수화물 10 g/ℓ, 글라이세롤 40 g/ℓ, 효모 추출물 30 g/ℓ, PTM1 미량 금속 용액 2.61 ml/ℓ 및 거품억제제 204 1.67 ml/ℓ. PTM1 미량 금속 용액은 다음의 구성성분으로 구성된다: 황산구리 5수화물 6 g/ℓ, 요오드화나트륨 0.08 g/ℓ, 황산망간 수화물 3 g/ℓ, 몰리브덴산나트륨 2수화물 0.2 g/ℓ, 붕산 0.02 g/ℓ, 염화 코발트 0.5 g/ℓ, 염화아연 20 g/ℓ, 황산제일철 7수화물 65 g/ℓ, 바이오틴 0.2 g/ℓ 및 황산 5 ml/ℓ. 단백질은 둘 다 유사한 조건하에서 발현시켰다. 간략하게, 바이오리액터 처리 제어 변수를 다음과 같이 설정하였고: 교반 1000 rpm, 분 당 기류 1.35 표준 리터, 온도 28℃, pH를 수산화암모늄을 사용하여 6으로 조절하였다. 산소 보충은 제공하지 않았다.

[0956] 초기 글라이세롤이 용해된 산소 스파이크에 의해 나타나는 바와 같이 소모될 때까지 발효 배양물을 대략 12 내지 16시간 동안 성장시켰다. 산소 스파이크를 용해시킨 후 대략 3시간 동안 배양물을 단식시켰다. 이 단식 기간 후, 에탄올의 볼루스 첨가를 반응기에 첨가하여 1% 에탄올에 도달시켰다(w/v). 발효 배양물을 15 내지 30분 동안 평형상태로 유지시켰다. 에탄올 볼루스 후 30분에 공급물 첨가를 개시하였고, 40분 동안 1 ml/분의 일정한 속도로 설정한 다음, 나머지 실행에 대해 에탄올 농도를 1%로 유지하면서 공급 펌프를 에탄올 센서에 의해 제어하였다. 공급물은 다음의 구성성분으로 구성되었다: 효모 추출물 50 g/ℓ, 덱스트로스 500 g/ℓ, 황산마그네슘 7수화물 3 g/ℓ, 및 PTM1 미량 금속 12 ml/ℓ. 전장 Ab21의 발효를 위해, 시트르산 나트륨 2수화물(0.5g/ℓ)을 또한 공급물에 첨가하였다. 전체 발효 시간은 대략 90시간이었다.

[0957] ***실시예 5****NGF-p75 상호작용의 억제*

[0958] NGF는 세포 표면 상에서 2개의 수용체: TrkA 및 p75와 상호작용하는 것으로 보고한다. "옥텟(Octet)"을 통한 생물층 간섭법(biolayer interferometry) 분석을 사용하여 NGF-p75 상호작용을 억제하는 항-NGF 항체의 능력을 특성규명하였다. 간략하게, 스트렙타비딘(SA) 센서를 1x 운동역학적 완충제(1xPBS ph7.4, 0.002% 트윈(Tween) 20, 0.005% 아자이드화나트륨 및 0.1mg/ml BSA)에서 사전침윤시켰다. 다시 1x 운동역학적 완충제를 사용하여 기준을 얻은 후, 시험하는 바이오틴화되는 항체의 결합 및 1x 운동역학적 완충제에서 다른 짧은 기준을 얻었다. NGF(1mg/ml)를 다음에 로딩한 다음, 센서를 1x 운동역학적 완충제에 옮겼다. 센서 상의 항체에 NGF의 로딩 후, 5 mg/ml로 바이오틴화된 항체의 미표지 용액을 사용하여 NGF의 모든 가능한 부위를 차단시켰다. 대조군으로서, 평행 센서를 이 제2 차단 단계 동안 1x 운동역학적 완충제에 침지시켰다. 그 다음에 센서를 p75(1.2 mg/ml)를 함유하는 용액에 노출시켰다. 그 다음에 항체-고정 NGF가 가용성 p75에 노출되었을 때, 신호 증가를 모니터링함

으로써 NGF - p75 상호작용을 차단하는 항체의 능력을 특성규명하였다.

[0959] 결과: 도 53 및 54는 항-NGF 항체 Ab3, Ab4, Ab15 및 Ab16이 p75에 NGF의 결합을 억제한다는 것을 보여주는 한편, 도 55는 항체 Ab5가 p75에 NGF의 결합을 억제한다는 것을 보여준다.

[0960] ***실시예 6****신경 돌기 PC12 분석*

[0961] p75 및 TrkA 수용체를 통해 매개된 NGF 신호처리를 차단하는 항-NGF 항체의 능력을 래트 부신수질 세포주, PC12를 사용하여 시험관내에서 측정하였다. PC12 세포는 그 표면 상에서 p75와 TrkA 수용체를 둘 다 발현시킨다(Urdiales *et al*. Cell cycle phase-specific surface expression of nerve growth factor receptors TrkA and p75(NTR). J Neurosci (1998) vol. 18 (17) pp. 6767-75); (Greene and Tischler. Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. Proc Natl Acad Sci USA (1976) vol. 73 (7) pp. 2424-8). 간략하게, 15% FBS RPMI를 사용하여 배양물 내에서 PC12 세포를 유지하였고, 프라이밍 전 48시간 동안 콜라겐 I-코팅된 플라스크 상에서 성장시켰다. 그 다음에 분화 배지(1% 말 혈청 RPMI) 내 100ng/㎖ NGF에 그들을 노출시킴으로써 72시간 동안 세포를 '프라이밍'시켰다. 분석일에, 세포를 세포 스크레이퍼로 채취하였고, 재현탁시켰으며, 분화 배지 내에서 세정하였고(NGF 없이), 콜라겐 I-코팅한 24-웰 플레이트 상에 플레이팅하였다. 분석에서 NGF의 최종 농도는 100ng/㎖이었다. 시험되는 항체를 PC-12 세포 상에 그것을 첨가하기 전 분화 배지에서 1시간 동안 상이한 몰비(10x 내지 0.1x)로 NGF와 함께 사전 인큐베이션시켰다. 제3일에, 배지를 조심스럽게 제거하였고, 항체-NGF 혼합물로 대체하였다. 제10일에, 현미경 하에 웰을 관찰하였고, 10X 배율 렌즈를 사용하여 대표적인 필드를 수치화하였다.

[0962] 결과: 도 56-69 및 도 78 및 79는 항-NGF 항체 Ab1-Ab3, Ab5-Ab11, Ab13, Ab15, Ab16 및Ab17-Ab19가 증가된 농도에서 PC-12 신경 돌기 세포의 결과물을 억제한다는 것을 보여준다. 다른 시험 항-NGF 항체와 동일한 항체 농도에서 분석할 때 항체 Ab3, Ab15 및 Ab16은 PC-12 신경 돌기 세포의 결과물의 억제가 유의하게 더 적다는 것을 나타낸다는 것을 알 수 있다. 이 분화는 Ab3, Ab15 및 Ab16, 모두가 TrkA/NGF 상호작용을 억제하며, NGF/p75 상호작용을 억제하지 않는 반면, 남아있는 시험 항체가 TrkA와 p75 둘 다와 NGF의 상호작용을 억제한다는 사실에 기인할 수 있는 것으로 믿어진다.

[0963] ***실시예 7****보행 분석에 의해 평가한 통증의 조절*

[0964] 통증을 조절하는 능력에서 항-NGF 작용제(전장 및 Fab 단편)의 효과를 평가하기 위하여, PGPS(펩티도글라이칸 다당류)-유도 관절염 모델을 사용하였다. 간략하게, 수컷 루이스 래트는 제-17일에 그의 오른쪽 발목에 PGPS 용액으로 주사하였다. 1일 후, 발목을 PGPS 주사에 대한 염증 반응에 대해 평가하였고, 미반응자를 제거하였다. PGPS에 의한 IV 꼬리 정맥 재활성화 전 17일 동안 반응자를 회복시켰다.

[0965] 재활성화 전 2시간 또는 밤에 전장 항체를 1회 투약하였다. 재활성화 전 2시간에 투여한 제1 용량으로 1일 1회 Fab 단편을 투여하였다. 발의 복측면에 잉크를 적용하고, 종이를 가로지르는 움직임(발자국) 동안 체중 부하를 기록함으로써 보행분석을 수행하였다. 래트의 뒷발을 파란색 잉크에 넣고, 검정색 잉크를 통증이 의심되는 다리의 발 배면에 적용하였다. 래트를 종이에 위치시키고 걷게 하였다. 보행을 다음과 같이 스코어링하였다: 0=정상, 양 발에서 동일한 잉크 염색; 1=약간의 절뚝거림, 분명한 발가락 염색 및 일부 뒤꿈치 염색; 2= 절뚝거림, 발가락에만 염색; 3= 드래깅(dragging)/다리를 들어 나름, 존재하는 발의 배면으로부터 검정색 드래그 마크; 4= 다리를 들어 나름, 통증이 있는 다리로부터 염색 없음.

[0966] 결과: 도 70은 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab2, Ab6 및 Ab8의 투여 후 보행 분석에 의해 평가한 바와 같이 통계적으로 유의한 통증의 감소를 보여준다.

[0967] 도 71은 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab6 및 Fab1의 투여 후 보행 분석에 의해 평가한 바와 같이 통계적으로 유의한 통증의 감소를 보여준다.

[0968] 도 72는 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab3의 투여 후 보행 분석에 의해 평가한 바와 같이 통계적으로 유의한 통증의 감소를 보여준다.

[0969] 도 73은 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab6 및 항체 Ab21의 투여 후 보행 분석에 의해 평가한 바와 같이 통계적으로 유의한 통증의 감소를 보여준다.

[0970] ***실시예 8****PGPS-유발 관절염의 염증*

[0971] 통증을 평가하기 위해 사용한 PGPS(펩티도글라이칸 다당류) 유발 관절염 모델(실시예 7)은 관련된 염증 반응을

가진다. 염증을 평가하기 위해, 모든 동물은 제0일에 재활성화전 그의 발목에서 캘리퍼 측정을 취하였고, 그 다음에 제1일, 제2일, 제3일 및 제4일에 처치 래트에서 존재하는 항-염증 또는 염증전 효과를 결정하였다.

[0972] 결과: 도 74는 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab2, Ab6 및 Ab8 각각의 투여 후 염증의 증가를 보여준다.

[0973] 도 75는 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, Fab1 항체 단편의 투여 후 염증의 유의한 증가가 없음을 보여준다. 대조적으로, 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab6의 투여는 증가된 염증을 야기하였다.

[0974] 도 76은 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab3의 투여 후 염증의 유의한 증가를 보여준다.

[0975] 도 77은 또한 대조군에 의해 얻은 결과와 비교할 때, 항체 Ab6 및 항체 Ab21의 투여 후 염증의 증가를 보여준다.

도면

도면1a

Ab1

중쇄 전장 단백질 서열.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGVITSIGSTVYAS
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 4)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEWIGVITSIGSTVYAS
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLVTVSS
(서열번호 3)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1:볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWIG<u>VITSIGSTVYAS</u>
<u>WAKG</u>RFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR*GYDDYDEMTYFNI*WGQGTLVTVSS
(각각 서열번호 8, 9, 10)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1:볼드체; CDR2:
밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGT**AGCTATGCAATGAGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA<u>GTCATTACTAGTATTGGTAGCACAGTCTACGCGAGC</u>
<u>TGGGCGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGCTACGATGACTATGAT*
*GAGATGACCTACTTTAACATC*TGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 203)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGCTTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTACTAGTATTGGTAGCACAGTCTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCTACGATGACTATGAT
GAGATGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC
TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG

도면1b

GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 204)

경쇄 전장 단백질 서열.

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQRPGQRPKLLIYGASNLDAGVPS
RFRGSGSGTEYTLTISDLECDDVGTYYCQSAFDSDSTENTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 2)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQNIYSNLAWYQQRPGQRPKLLIYGASNLDAGVPS
RFRGSGSGTEYTLTISDLECDDVGTYYCQSAFDSDSTENTFGGGTEVVVKR
(서열번호 1)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1:볼드체;
CDR2:밑줄; CDR3:이탤릭체.

ALVMTQTPSSVSAAVGGTVTINC**QASQNIYSNLA**WYQQRPGQRPKLLIY<u>GASNLDA</u>GVPS
RFRGSGSGTEYTLTISDLECDDVGTYYC*QSAFDSDSTENT*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호 5, 6, 7)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1:볼드체; CDR2:
밑줄; CDR3:이탤릭체

GCCCTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAATTGC**CAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAATTTAGCC**TGGTATCAACAGAGACCA
GGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTAT<u>GGTGCATCCAATCTGGATGCT</u>GGGGTCCCATCG
CGGTTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGTTGGCACTTACTACTGT*CAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAATACT*
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 201)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCCCTTGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAATTTAGCCTGGTATCAACAGAGACCA
GGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGATGCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGTTGGCACTTACTACTGTCAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAATACT
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 202)

도면2a

Ab2

중쇄 전장 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGVITSIGSTVYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 14)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYAMSWVRQAPGKGLEWVGVITSIGSTVYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDDYDEMTYFNIWGQGTLVTVS
S (서열번호 13)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG<u>VITSIGSTVYA
SSAKG</u>RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*GYDDYDEMTYFNI*WGQGTLVTVS
S (각각 서열번호 18, 19, 20)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGT**AGCTATGCAATGAGC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA<u>GTCATTACTAGTATTGGTAGCACAGTCTACGCG
AGCAGCGCGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGA*GGCTACGAT
GACTATGATGAGATGACCTACTTTAACATCT*GGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGC (서열번호 213)

중쇄 전장 DNA 서열.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTACTAGTATTGGTAGCACAGTCTACGCG
AGCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGCTACGAT
GACTATGATGAGATGACCTACTTTAACATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC

도면2b

TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
GCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 214)

경쇄 전장 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLDAGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQSAFDSDSTENTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 12)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQNIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLDAGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQSAFDSDSTENTFGGGTKVEIKR
(서열번호 11)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**QASQNIYSNLA**WYQQKPGKAPKLLIY<u>GASNLDA</u>GVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYC*QSAFDSDSTENT*FGGGTKVEIKR
(각각 서열번호 15, 16, 17)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAACTTAGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT<u>GGTGCATCCAATCTGGATGCT</u>GGAGTCCCATCA
AGGTTCTCTGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGC*CAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAACACT*
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 211)

경쇄 전장 DNA 서열.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGATGCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCTCTGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGCCAAAGTGCTTTTGATAGTGATAGTACTGAAAACACT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ
(서열번호 212)

도면3a

Ab3

중쇄 전장 단백질 서열.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAGTYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAGGGGSIYDIWGPGTLVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 24)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAGTYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAGGGGSIYDIWGPGTLVTVSS
(서열번호 23)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS**SYVMI**WVRQAPGKGLEYIGITWSAGTYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAG*GGGSIYDI*WGPGTLVTVSS
(각각 서열번호 28, 29, 30)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGT**AGCTATGTAATGATC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA<u>ATCACTTGGAGTGCTGGTACATACTACGCGAGCTGG</u>
<u>GCGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCGGA*GGTGGTGGTAGTATTTAT*
*GATATTT*GGGGCCCGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 223)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGTAATGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCACTTGGAGTGCTGGTACATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCGGAGGTGGTGGTAGTATTTAT
GATATTTGGGGCCCGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCG
GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC
AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC
AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG
GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGC

도면3b

GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC
CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
CCGGGTAAATGA (서열번호 224)

경쇄 전장 단백질 서열.

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPRLLIYDASNLPSGVP
SRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDADNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 22)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPRLLIYDASNLPSGVP
SRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDADNAFGGGTEVVVKR
(서열번호 21)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

AVLTQTPSPVSAAMGDTVTIKC**QSSQSVYKNNYLS**WYQQKPGQPPRLLIY<u>DASNLPS</u>GVP
SRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC*LGDYDDDADNA*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호 25, 26, 27)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTATGGGAGACACAGTCACC
ATCAAGTGC**CAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACTACTTATCCT**GGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAGGCTCCTGATCTAT<u>GATGCATCCAATCTGCCATCT</u>GGGGTC
CCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAAT*
*GCT*TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 221)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTATGGGAGACACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAGGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGGGTC
CCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 222)

도면4a

Ab4

중쇄 전장 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAGTYYAS
SAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGGGSIYDIWGQGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 34)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYVMIWVRQAPGKGLEYIGITWSAGTYYAS
SAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGGGSIYDIWGQGTLVTVSS
(서열번호 33)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS**SYVMI**WVRQAPGKGLEYIG<u>ITWSAGTYYAS
SAKG</u>RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA*GGGGSIYDI*WGQGTLVTVSS
(각각 서열번호 38, 39, 40)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGT**AGCTATGTAATGATC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGA<u>ATCACTTGGAGTGCTGGTACATACTACGCGAGC
AGTGCGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAA
ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTGGA*GGTGGTGGTAGT
ATCTATGATATTT*GGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호
233)

중쇄 전장 DNA 서열.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAGCTATGTAATGATCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGAATCACTTGGAGTGCTGGTACATACTACGCGAGC
AGTGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTTCAA
ATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTGGAGGTGGTGGTAGT
ATCTATGATATTTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG
GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

도면4b

GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC
TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 234)

경쇄 전장 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNLPSGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGDYDDDADNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 32)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGKAPKLLIYDASNLPSGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCLGDYDDDADNAFGGGTKVEIKR (서열번호
31)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**QSSQSVYKNNYLS**WYQQKPGKAPKLLIYDASNLPSGV
PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC*LGDYDDDADNA*FGGGTKVEIKR (각각
서열번호 35, 36, 37)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGTCCAGTCAGAGTGTCTATAAGAACAACTACTTATCC**TGGTATCAGCAG
AAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGAGTC
CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGAACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGC*CTAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAAT*
*GCT*TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 231)

경쇄 전장 DNA 서열.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTCTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGAGTC
CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGAACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCTAGGCGATTATGATGATGATGCTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 232)

도면5a

Ab5

중쇄 전장 단백질 서열.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAVGWVRQAPGKGLEWIGIIGRNGNTWYAS
WARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 44)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSNYAVGWVRQAPGKGLEWIGIIGRNGNTWYAS
WARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVSS
(서열번호 43)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS**NYAVG**WVRQAPGKGLEWIGIIGRNGNTWYAS
WARGRFTISKTSTTVDLKITSPTSEDTATYFCAR*GYGRSVAYYVFNI*WGPGTLVTVSS
(각각 서열번호 48, 49, 50)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGT**AACTATGCAGTGGGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCGAGC
TGGGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAAGCGAGGACACGGCCACATATTTCTGTGCCAGA*GGATATGGCCGTAGTGTT*
*GCTTATTACGTCTTTAACATC*TGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 243)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAACTATGCAGTGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCGAGC
TGGGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAAGCGAGGACACGGCCACATATTTCTGTGCCAGAGGATATGGCCGTAGTGTT
GCTTATTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC
TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG

도면5b

GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 244)

경쇄 전장 단백질 서열.

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYDASTLESGVPS
RFKGSGSGTEYTLTISGVECADAASYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 42)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYDASTLESGVPS
RFKGSGSGTEYTLTISGVECADAASYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTEVVVKR (서열번호
NO:41)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKC**QASQSIYSNLA**WYQQRPGQPPKLLIY<u>DASTLES</u>GVPS
RFKGSGSGTEYTLTISGVECADAASYYC*QQGFTVSDIDNA*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호45, 46, 47)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGC**CAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATTTAGCC**TGGTATCAGCAGAGACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAT<u>GATGCATCCACTCTGGAATCT</u>GGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCTCTTACTACTGT*CAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT*
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 241)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATTTAGCCTGGTATCAGCAGAGACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGAATCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCTCTTACTACTGTCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 242)

도면6a

Ab6

중쇄 전장 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRNGNTWYA
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 54)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRNGNTWYA
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVS
S (서열번호 53)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS**NYAVG**WVRQAPGKGLEWVG<u>IIGRNGNTWYA
SSARG</u>RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA*RGYGRSVAYYVFNI*WGPGTLVTVS
S (각각 서열번호 58, 59, 60)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGT**AACTATGCAGTGGGC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA<u>ATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCG
AGCTCTGCAAGAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGA*GGATATGGC
CGTAGTGTTGCTTATTACGTCTTTAACATC*TGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGC (서열번호 253)

중쇄 전장 DNA 서열.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGTGGGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCG
AGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGC
CGTAGTGTTGCTTATTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC

도면6b

TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
GCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 254)

경쇄 전장 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 52)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKR (서열번호
51)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**QASQSIYSNLA**WYQQKPGKAPKLLIY<u>DASTLES</u>GVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYC*QQGFTVSDIDNA*FGGGTKVEIKR
(각각 서열번호 55, 56, 57)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT<u>GATGCATCCACTCTGGAATCT</u>GGAGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGC*CAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT*
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 251)

경쇄 전장 DNA 서열.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 252)

도면7a

Ab7

중쇄 전장 단백질 서열.

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTSAYYA
SWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAAYGGYPATFDPWGPGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 64)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTSAYYA
SWVKGRFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSYAAYGGYPATFDPWGPGTLVTVSS
(서열번호 63)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QEQLKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLS**SYAMI**WVRQAPGKGLEYIG<u>YIDTDTSAYYA
SWVKG</u>RFTISRTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR*SYAAYGGYPATFDP*WGPGTLVTVSS
(각각 서열번호 68, 69, 70)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTC
ACCTGTACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGT**AGCTATGCAATGATC**TGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA<u>TACATTGATACTGATACTAGCGCATACTACGCG
AGCTGGGTGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTCAAAATC
ACTAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*TCTTATGCTGCTTAT
GGTGGTTATCCTGCTACTTTT*GATCCCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 263)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTC
ACCTGTACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGATCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTGATACTGATACTAGCGCATACTACGCG
AGCTGGGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGACCACGGTGGATCTCAAAATC
ACTAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGATCTTATGCTGCTTAT
GGTGGTTATCCTGCTACTTTTGATCCCTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

도면7b

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 264)

경쇄 전장 단백질 서열.

ADVVMTQTPASVSQPVGGTVTIKCQASEDIYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTLASGVP
SRFKGSGSGTEYTLTISGLECADAATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTEVVVKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 62)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

ADVVMTQTPASVSQPVGGTVTIKCQASEDIYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTLASGVP
SRFKGSGSGTEYTLTISGLECADAATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTEVVVKR (서열번호
NO:61)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

ADVVMTQTPASVSQPVGGTVTIKC**QASEDIYNLLA**WYQQKPGQPPKLLIY<u>SASTLAS</u>GVP
SRFKGSGSGTEYTLTISGLECADAATYYC*QNNYLVTTYGVA*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호 65, 66, 67)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCCGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTCAACCTGTGGGAGGCACAGTC
ACCATCAAGTGC**CAGGCCAGTGAGGACATTTATAACTTATTGGCC**TGGTATCAGCAGAAA
CCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA
TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCCTGGAG
TGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT*CAAAACAATTATCTTGTTACTACTTATGGTGTT*
*GC*TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 261)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCCGATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTCAACCTGTGGGAGGCACAGTC
ACCATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGGACATTTATAACTTATTGGCCTGGTATCAGCAGAAA
CCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA
TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCGGCCTGGAG
TGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAACAATTATCTTGTTACTACTTATGGTGTT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(SEQ ID NO: 262)

도면8a

Ab8

중쇄 전장 단백질 서열.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTSAYYA
SSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSYAAYGGYPATFDPWGQGTLVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 74)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGYIDTDTSAYYA
SSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSYAAYGGYPATFDPWGQGTLVTV
SS (서열번호 73)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMI**WVRQAPGKGLEYIG<u>YIDTDTSAYYA</u>
<u>SSVKG</u>RFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAR*SYAAYGGYPATFDP*WGQGTLVTV
SS (각각 서열번호 78, 79, 80)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGT**AGCTATGCAATGATC**TGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA<u>TACATTGATACTGATACTAGCGCATACTACGCA</u>
<u>AGCAGTGTGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGA*TCTTATGCT*
*GCTTATGGTGGTTATCCTGCTACTTTTGATCCC*TGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTC
TCGAGC (서열번호 273)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCAATGATCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTGATACTGATACTAGCGCATACTACGCA
AGCAGTGTGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGATCTTATGCT
GCTTATGGTGGTTATCCTGCTACTTTTGATCCCTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTC
TCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACC
TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG
GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG
TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC
CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTG
GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC

도면8b

AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT
GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 274)

경쇄 전장 단백질 서열.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNLLAWYQQKPGKVPKLLIYSASTLASGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 72)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYNLLAWYQQKPGKVPKLLIYSASTLASGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNNYLVTTYGVAFGGGTKVEIKR (서열번호
71)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASEDIYNLLA**WYQQKPGKVPKLLIY<u>SASTLAS</u>GVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYC*QNNYLVTTYGVA*FGGGTKVEIKR
(각각 서열번호 75, 76, 77)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGGCCAGTGAGGACATTTACAACTTATTGGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTAT<u>TCTGCATCCACTCTGGCATCT</u>GGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CAAAACAACTATCTTGTTACTACTTATGGTGTTGCT*
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 271)

경쇄 전장 DNA 서열.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTGAGGACATTTACAACTTATTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAACAACTATCTTGTTACTACTTATGGTGTTGCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 272)

도면9a

Ab9

중쇄 전장 단백질 서열.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGTAYYAS
WAKGRFTISKTSTTVELKITSPTIEDTATYFCARETPVNYYLDIWGQGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 84)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGTAYYAS
WAKGRFTISKTSTTVELKITSPTIEDTATYFCARETPVNYYLDIWGQGTLVTVSS
(서열번호 83)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS**MYSMG**WVRQAPGKGLEYIG<u>WISYGGTAYYAS</u>
<u>WAKG</u>RFTISKTSTTVELKITSPTIEDTATYFCA*RETPVNYYLDI*WGQGTLVTVSS
(각각 서열번호 88, 89, 90)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT**ATGTATTCAATGGGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA<u>TGGATTAGTTATGGTGGTACTGCATATTACGCGAGC</u>
<u>TGGGCGAAGGGC</u>CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGAGCTGAAGATCACC
AGTCCGACAATCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GAGACTCCTGTTAATTAT*
*TATTTGGACATT*TGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호
283)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTATGTATTCAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATGGATTAGTTATGGTGGTACTGCATATTACGCGAGC
TGGGCGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGAGCTGAAGATCACC
AGTCCGACAATCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGAGACTCCTGTTAATTAT
TATTTGGACATTTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG
GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

도면9b

GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC
TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 284)

경쇄 전장 단백질 서열.

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASENIGSYLAWYQQKPGQPPELLIYRASTLASGVPS
RFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 82)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQASENIGSYLAWYQQKPGQPPELLIYRASTLASGVPS
RFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTEVVVKR (서열번호
81)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

AYDMTQTPASVSAAVGGTVTIKC**QASENIGSYLA**WYQQKPGQPPELLIY<u>RASTLAS</u>GVPS
RFKGSGSGTQFTLTISGVECADAATYYC*QQGYNSENLDNA*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호 85, 86, 87)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGC**CAGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCGAACTCCTGATCTAC<u>AGGGCGTCCACTCTGGCATCT</u>GGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCACTTACTACTGT*CAACAGGGTTATAATAGTGAGAATCTTGATAATGCT*
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 281)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCCTATGATATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCGAACTCCTGATCTACAGGGCGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATAATAGTGAGAATCTTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 282)

도면10a

Ab10

중쇄 전장 단백질 서열.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGTAYYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARETPVNYYLDIWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 94)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSMYSMGWVRQAPGKGLEYIGWISYGGTAYYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARETPVNYYLDIWGQGTLVTVSS
(서열번호 93)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**MYSMG**WVRQAPGKGLEYIG<u>WISYGGTAYYA
SSAKG</u>RFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAR*ETPVNYYLDI*WGQGTLVTVSS
(각각 서열번호 98, 99, 100)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGT**ATGTATTCAATGGGC**TGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA<u>TGGATTAGTTATGGTGGTACTGCATACTACGCT
AGCAGCGCTAAGGGC</u>CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGA*GAGACTCCT
GTTAATTACTACTTGGACATT*TGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 293)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCACCTTCAGTATGTATTCAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATGGATTAGTTATGGTGGTACTGCATACTACGCT
AGCAGCGCTAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGAGACTCCT
GTTAATTACTACTTGGACATTTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC
TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG

도면10b

GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 294)

경쇄 전장 단백질 서열.

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIGSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 92)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIGSYLAWYQQKPGKVPKLLIYRASTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYNSENLDNAFGGGTKVEIKR (서열번호
NO: 91)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASENIGSYLA**WYQQKPGKVPKLLIY<u>RASTLAS</u>GVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC*QQGYNSENLDNA*FGGGTKVEIKR
(각각 서열번호 95, 96, 97)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTAT<u>AGGGCTTCCACTCTGGCATCT</u>GGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CAACAGGGTTACAATAGTGAGAATCTTGATAATGCT*
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 291)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTGAGAACATTGGTAGCTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTTACAATAGTGAGAATCTTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 292)

도면11a

Ab11

중쇄 전장 단백질 서열.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEYIGLISYDGNTYYAT
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 104)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEYIGLISYDGNTYYAT
WAKGRFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQGTLVTVSS
(서열번호 103)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS**GYDMS**WVRQAPGKGLEYIG<u>LISYDGNTYYAT</u>
<u>WAKG</u>RFTISKTSTTVDLKITSPTTEDTATYFCAR*SLYAGPNAGIGPFNI*WGQGTLVTVSS
(각각 서열번호 108, 109, 110)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGT**GGCTACGACATGAGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGAAAGGGGCTGGAATACATCGGA<u>CTCATTAGTTATGATGGTAACACATACTACGCGACC</u>
<u>TGGGCGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*AGTCTTTATGCTGGTCCT*
*AATGCTGGTATCGGACCGTTTAACATC*TGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 303)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCTACGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGAAAGGGGCTGGAATACATCGGACTCATTAGTTATGATGGTAACACATACTACGCGACC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAAATCACC
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAAGTCTTTATGCTGGTCCT
AATGCTGGTATCGGACCGTTTAACATCTGGGGCCAGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

도면11b

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 304)

경쇄 전장 단백질 서열.

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIVTNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVSS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYFCQSYDGFNSAGFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 102)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQASQNIVTNLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVSS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYFCQSYDGFNSAGFGGGTEVVVKR (서열번호
101)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

AFELTQTPSSVEAAVGGTVTIKC**QASQNIVTNLA**WYQQKPGQPPKLLIY<u>GASTLAS</u>GVSS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYFC*QSYDGFNSAG*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호 105, 106, 107)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCATTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGC**CAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAATTTAGCC**TGGTATCAACAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAT<u>GGTGCATCCACTCTGGCATCT</u>GGGGTCTCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCACTTATTTCTGT*CAGAGCTATGATGGTTTTAATAGTGCTGGG*TTCGGC
GGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 301)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCATTCGAATTGACCCAGACTCCATCCTCCGTGGAGGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAATTTAGCCTGGTATCAACAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GCCGATGCTGCCACTTATTTCTGTCAGAGCTATGATGGTTTTAATAGTGCTGGGTTCGGC
GGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC
TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC
CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG
GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호
302)

도면12a

Ab12

중쇄 전장 단백질 서열.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEWVGLISYDGNTYYA
TSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 114)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSGYDMSWVRQAPGKGLEWVGLISYDGNTYYA
TSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARSLYAGPNAGIGPFNIWGQGTLVT
VSS (서열번호 113)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLS**GYDMS**WVRQAPGKGLEWVG<u>LISYDGNTYYA
TSAKG</u>RFTISRDNSKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCA*RSLYAGPNAGIGPFNI*WGQGTLVT
VSS (각각 서열번호 118, 119, 120)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCTCCCTCAGT**GGCTACGACATGAGC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGGA<u>CTCATTAGTTATGATGGTAACACATACTACGCG
ACCTCCGCGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGA*AGTCTTTAT
GCTGGTCCTAATGCTGGTATCGGACCGTTTAACATCT*GGGGCCAAGGTACCCTCGTCACC
GTCTCGAGC (서열번호 313)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCTTCTGGATTCTCCCTCAGTGGCTACGACATGAGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGGACTCATTAGTTATGATGGTAACACATACTACGCG
ACCTCCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTG
CAAATGTCTAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTAGAAGTCTTTAT
GCTGGTCCTAATGCTGGTATCGGACCGTTTAACATCTGGGGCCAAGGTACCCTCGTCACC
GTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGC
ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG
ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA
GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG

도면12b

TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
CAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG
AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC
CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG
CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 314)

경쇄 전장 단백질 서열.

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIVTNLAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 112)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIVTNLAWYQQKPGKVPKLLIYGASTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQSYDGFNSAGFGGGTKVEIKR (서열번호
111)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

AFQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASQNIVTNLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GASTLAS**GVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC*QSYDGFNSAG*FGGGTKVEIKR
(각각 서열번호 115, 116, 117)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCATTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAACTTAGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CAGAGCTATGATGGTTTCAATAGTGCTGG*TTTCGGC
GGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 311)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCATTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAACATTGTTACCAACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAGAGCTATGATGGTTTCAATAGTGCTGGTTTCGGC
GGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC
TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC
CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG
GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (서열번호
312)

도면13a

Ab13

중쇄 전장 단백질 서열.

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEETNYA
SWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVDIGIDMWGPGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 124)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEETNYA
SWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVDIGIDMWGPGTLVTVSS
(서열번호 123)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QSVEASGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSLS**TYWMS**WVRQAPGKGLEWIG<u>DIYFSNEETNYA
SWAKG</u>RFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCAR*GSPDVDIGIDM*WGPGTLVTVSS
(각각 서열번호 128, 129, 130)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGT**ACCTACTGGATGAGC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA<u>GACATTTATTTTAGTAATGAAGAAACAAACTACGCG
AGCTGGGCGAAAGGC</u>CGATTTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTC
ATCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGTTCTCCTGATGTT
GATATTGGTATAGATATGTGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC* (서열번호
323)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGACATTTATTTTAGTAATGAAGAAACAAACTACGCG
AGCTGGGCGAAAGGCCGATTTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTC
ATCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGTTCTCCTGATGTT
GATATTGGTATAGATATGTGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACC
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC
TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC

도면13b

GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 324)

경쇄 전장 단백질 서열.

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 122)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTEVVVKR (서열번호
121)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISC**QSSQNVYKNNYLS**WYQQKPGQPPKLLIY**KASTLAS**GV
PSRFKGGGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYC*AGGYTSSSDNA*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호 125, 126, 127)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGC
ATCAGTTGC**CAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTACTTATCC**TGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAC**AAGGCATCCACTCTGGCATCT**GGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCGGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGCTGCTGCCACTTACTACTGT*GCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAAT*
*GCT*TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 321)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGC
ATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCGGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGCTGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 322)

도면14a

Ab14

중쇄 전장 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFSNEETNY
ASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVDIGIDMWGPGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 134)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFSNEETNY
ASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVDIGIDMWGPGTLVTVSS
(서열번호 133)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS**TYWMS**WVRQAPGKGLEWVGDIYFSNEETNY
ASSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*GSPDVDIGIDM*WGPGTLVTVSS
(각각 서열번호 138, 139, 140)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGT**ACCTACTGGATGAGC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGACATTTACTTTAGTAATGAAGAAACAAACTAC
GCGAGCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAT
CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGA*GGTTCT*
*CCTGATGTTGATATTGGTATAGATATGT*GGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 333)

중쇄 전장 DNA 서열.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTACCTACTGGATGAGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGACATTTACTTTAGTAATGAAGAAACAAACTAC
GCGAGCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAT
CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGTTCT
CCTGATGTTGATATTGGTATAGATATGTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

도면14b

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 334)

경쇄 전장 단백질 서열.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 132)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKR (서열번호
131)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체. (서열번호

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QSSQNVYKNNYLS**WYQQKPGKVPKLLIY<u>KASTLAS</u>GV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC*AGGYTSSSDNA*FGGGTKVEIKR
(각각 서열번호 135, 136, 137)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTACTTATCC**TGGTATCAGCAG
AAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTAT<u>AAGGCATCCACTCTGGCATCT</u>GGGGTC
CCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*GCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAAT*
*GCT*TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 331)

경쇄 전장 DNA 서열.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 332)

도면15a

Ab15

중쇄 전장 단백질 서열.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGIIWSGGTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAAGGGSIYDVWGPGTLVTVSSASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 144)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSYAMIWVRQAPGKGLEYIGIIWSGGTYYATW
AKGRFTISKTSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAAGGGSIYDVWGPGTLVTVSS (서열번호
143)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLS**SYAMI**WVRQAPGKGLEYIG<u>IIWSGGTYYATW</u>
<u>AKG</u>RFTISKTSTTVDLQITSPTTEDAATYFCAA*GGGSIYDV*WGPGTLVTVSS
(각각 서열번호 148, 149, 150)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT**AGCTATGCAATGATC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGA<u>ATCATTTGGAGTGGTGGCACCTACTACGCGACCTGG</u>
<u>GCGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGCAAATCACCAGT
CCGACAACCGAGGACGCGGCCACCTATTTCTGTGCCGCA*GGTGGTGGTAGTATTTATGAT*
*GTTT*GGGGCCCGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (서열번호 343)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTATGCAATGATCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATACATCGGAATCATTTGGAGTGGTGGCACCTACTACGCGACCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGCAAATCACCAGT
CCGACAACCGAGGACGCGGCCACCTATTTCTGTGCCGCAGGTGGTGGTAGTATTTATGAT
GTTTGGGGCCCGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC
GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACA
TGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT
AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC

도면15b

CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG
GGTAAATGA (서열번호 344)

경쇄 전장 단백질 서열.

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYDASNLPSGV
PSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDTDNGFGGGTEVVVKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 142)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKCQSSQSVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYDASNLPSGV
PSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGDYDDDTDNGFGGGTEVVVKR (서열번호
141)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

AAVLTQTPSPVSAAVGDTVTIKC**QSSQSVYKNNYLS**WYQQKPGQPPKLLIY<u>DASNLPS</u>GV
PSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC*LGDYDDDTDNG*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호 145, 146, 147)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGACACAGTCACC
ATCAAGTGC**CAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACTACTTATCC**TGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAT<u>GATGCATCCAATCTGCCATCT</u>GGGGTC
CCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCGATTATGATGATGATACTGATAAT*
*GGT*TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 341)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCAGCCGTGCTGACCCAGACACCATCGCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGACACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCAATCTGCCATCTGGGGTC
CCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCGATTATGATGATGATACTGATAAT
GGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 342)

도면16a

Ab16

중쇄 전장 단백질 서열.

QSVEEFGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTTYYAS
WAKGRFFISKTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCARDAGVTVDGYGYYFNIWGPGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 154)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QSVEEFGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNNYAMTWVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTTYYAS
WAKGRFFISKTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCARDAGVTVDGYGYYFNIWGPGTLVTVSS
(서열번호 153)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QSVEEFGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLN**NYAMT**WVRQAPGKGLEWIGIIGSIGTTYYAS
WAKGRFFISKTSTTVDLKIISPTTEDTATYFCAR*DAGVTVDGYGYYFNI*WGPGTLVTVSS
(각각 서열번호 158, 159, 160)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGTCGGTGGAGGAGTTCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAAT**AACTATGCAATGACC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGGATCATTGGTAGTATTGGTACCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCTTCATCTCCAAAACCTCGACCACTGTGGATCTGAAAATCATT
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GATGCTGGCGTTACTGTT*
*GATGGTTATGGCTACTACTTTAACATC*TGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 353)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGTCGGTGGAGGAGTTCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACC
TGCACCGTCTCTGGATTCTCCCTCAATAACTATGCAATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGGATCATTGGTAGTATTGGTACCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCTTCATCTCCAAAACCTCGACCACTGTGGATCTGAAAATCATT
AGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGATGCTGGCGTTACTGTT
GATGGTTATGGCTACTACTTTAACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

도면16b

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 354)

경쇄 전장 단백질 서열.

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQNIGNDLSWYQQKPGQPPELLIYSTSKLATGVPK
RFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGVYSYISDDGNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 152)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINCQASQNIGNDLSWYQQKPGQPPELLIYSTSKLATGVPK
RFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGVYSYISDDGNAFGGGTEVVVKR (서열번호
151)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

ALVMTQTPSSTSEPVGGTVTINC**QASQNIGNDLS**WYQQKPGQPPELLIY<u>STSKLAT</u>GVPK
RFSGSRSGTQFTLTISDLECDDAATYYC*LGVYSYISDDGNA*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호 155, 156, 157)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCCCTGGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCACGTCTGAACCAGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAATTGC**CAGGCTAGTCAGAATATTGGTAACGACCTATCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCGAGCTCCTAATCTATT<u>CTACATCCAAACTGGCAACT</u>GGGGTCCCAAAG
CGGTTCAGTGGCAGCAGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGTGTTTATAGTTATATTAGTGATGATGGTAAT*
*GCT*TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 351)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCCCTGGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCACGTCTGAACCAGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAATTGCCAGGCTAGTCAGAATATTGGTAACGACCTATCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCGAGCTCCTAATCTATTCTACATCCAAACTGGCAACTGGGGTCCCAAAG
CGGTTCAGTGGCAGCAGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGTGTTTATAGTTATATTAGTGATGATGGTAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 352)

도면17a

Ab17

중쇄 전장 단백질 서열.

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGDTTYYAS
WAKGRFTISKTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGPGTLVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 164)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLTGYNLVWVRQAPGKGLEWIGFISYGDTTYYAS
WAKGRFTISKTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCARETANTYDYGIWGPGTLVTVSS
(서열번호 163)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCAASGFSLT**GYNLV**WVRQAPGKGLEWIGFISYGDTTYYAS
WAKGRFTISKTSTTVTLTITDLQPSDTGTYFCA*RETANTYDYGI*WGPGTLVTVSS
(각각 서열번호 168, 169, 170)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGGGATCCCTGACACTCACC
TGCGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCACT**GGCTACAACTTGGTC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATTCATTAGTTATGGTGATACCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGACTCTGACGATCACC
GATCTGCAACCTTCAGACACGGGCACCTATTTCTGTGCCAGA*GAGACTGCTAATACTTAT*
*GATTATGGCATC*TGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호
363)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGGGATCCCTGACACTCACC
TGCGCAGCCTCTGGATTCTCCCTCACTGGCTACAACTTGGTCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATTCATTAGTTATGGTGATACCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGACTCTGACGATCACC
GATCTGCAACCTTCAGACACGGGCACCTATTTCTGTGCCAGAGAGACTGCTAATACTTAT
GATTATGGCATCTGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG
GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

도면17b

GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC
TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 364)

경쇄 전장 단백질 서열.

AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVVKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 162)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKCQASQTISNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASNLESGVPS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTEVVVKR
(서열번호 161)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

AIEMTQTPFSVSAAVGGTVTIKC**QASQTISNYLA**WYQQKPGQPPKLLIY<u>GASNLES</u>GVPS
RFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYC*QQGYTISNVDNNV*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호 165, 166, 167)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCCATCGAAATGACCCAGACTCCATTCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGC**CAGGCCAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAT<u>GGTGCATCCAATCTGGAATCT</u>GGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAAT*
*GTTTT*CGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 361)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCCATCGAAATGACCCAGACTCCATTCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACC
ATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGAATCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGT
GACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAAT
GTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 362)

도면18a

Ab18

중쇄 전장 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSGYNLVWVRQAPGKGLEWVGFISYGDTTYYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETANTYDYGIWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 174)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSGYNLVWVRQAPGKGLEWVGFISYGDTTYYA
SSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARETANTYDYGIWGQGTLVTVSS
(서열번호 173)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS**GYNLV**WVRQAPGKGLEWVG<u>FISYGDTTYYA
SSAKG</u>RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA*RETANTYDYGI*WGQGTLVTVSS
(각각 서열번호 178, 179, 180)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGT**GGCTACAACTTGGTC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA<u>TTCATTAGTTATGGTGATACCACATACTACGCT
AGCTCTGCTAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGA*GAGACTGCT
AATACTTATGATTATGGCATC*TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 373)

중쇄 전장 DNA 서열.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTGGCTACAACTTGGTCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGATTCATTAGTTATGGTGATACCACATACTACGCT
AGCTCTGCTAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGAGACTGCT
AATACTTATGATTATGGCATCTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC
TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC
TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG

도면18b

GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 374)

경쇄 전장 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQTISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLESGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호172)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQTISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLESGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYTISNVDNNVFGGGTKVEIKR (서열번호
171)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**QASQTISNYLA**WYQQKPGKAPKLLIY<u>GASNLES</u>GVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC*QQGYTISNVDNNVF*GGGTKVEIKR
(각각 서열번호 175, 176, 177)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGT**CAGGCTAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAGCC**TGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAT<u>GGTGCATCCAATCTGGAATCT</u>GGAGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGAACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGT*CAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAAT*
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 371)

경쇄 전장 DNA 서열.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGTCAGGCTAGTCAGACCATTAGCAACTACTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGAATCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGAACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGGGTTATACTATCAGTAATGTTGATAACAAT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 372)

도면19a

Ab19

중쇄 전장 단백질 서열.

QSVEASGGRLVMPGGSLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEETNYA
TWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVEIAIDMWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 184)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

QSVEASGGRLVMPGGSLTLTCTASGFSLSTYWMSWVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEETNYA
TWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCARGSPDVEIAIDMWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 183)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

QSVEASGGRLVMPGGSLTLTCTASGFSLS**TYWMS**WVRQAPGKGLEWIGDIYFSNEETNYA
TWAKGRFTISKTSTTVDLNVISPTTEDTATYFCAR*GSPDVEIAIDM*WGQGTLVTVSS
(각각 서열번호 188, 189, 190)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGTCTGGTCATGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGT**ACCTACTGGATGTCC**TGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGACATTTATTTTAGTAATGAGGAAACAAACTACGCG
ACCTGGGCGAAAGGCCGATTTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTC
ATCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCAAGA*GGTTCTCCTGATGTT*
*GAGATTGCTATAGATATG*TGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (서열번호
383)

중쇄 전장 DNA 서열.

CAGTCGGTGGAGGCGTCCGGGGGTCGTCTGGTCATGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACC
TGCACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTACCTACTGGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGACATTTATTTTAGTAATGAGGAAACAAACTACGCG
ACCTGGGCGAAAGGCCGATTTACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAATGTC
ATCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCAAGAGGTTCTCCTGATGTT
GAGATTGCTATAGATATGTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACC
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC
TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC

도면19b

GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 384)

경쇄 전장 단백질 서열.

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGSGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYSSSSDNAFGGGTEVVVKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 182)

경쇄 전장 단백질 서열.

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGQPPKLLIYKASTLASGV
PSRFKGSGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYCAGGYSSSSDNAFGGGTEVVVKR (서열번호
NO: 181)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISC**QSSQNVYKNNYLS**WYQQKPGQPPKLLIY**KASTLAS**GV
PSRFKGSGSGTDFTLTISDVQCDAAATYYC*AGGYSSSSDNA*FGGGTEVVVKR
(각각 서열번호 185, 186, 187)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGC
ATCAGTTGC**CAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTATTTATCC**TGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTAC**AAGGCTTCCACTCTGGCATCT**GGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGCTGCTGCCACTTACTACTGT*GCAGGCGGTTATAGTAGTAGTAGTGATAAT*
*GCT*TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (서열번호 381)

경쇄 전장 DNA 서열.

GCCGCCGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGC
ATCAGTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTATTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAAGGCTTCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGCTGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 382)

도면20a

Ab20

중쇄 전장 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFSNEETNY
ATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVEIAIDMWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 194)

가변 영역 중쇄 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSTYWMSWVRQAPGKGLEWVGDIYFSNEETNY
ATSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSPDVEIAIDMWGQGTLVTVSS
(서열번호 193)

가변 영역 중쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVS**TYWMS**WVRQAPGKGLEWVG<u>DIYFSNEETNY
ATSAKG</u>RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR*GSPDVEIAIDM*WGQGTLVTVSS
(각각 서열번호 198, 199, 200)

가변 영역 중쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGT**ACCTACTGGATGAGC**TGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA<u>GACATTTACTTTAGTAATGAAGAAACAAACTAC
GCGACCAGCGCGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAT
CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGA*GGTTCT
CCTGATGTTGAGATTGCTATAGATATGT*GGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
(서열번호 393)

중쇄 전장 DNA 서열.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTACCTACTGGATGAGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGACATTTACTTTAGTAATGAAGAAACAAACTAC
GCGACCAGCGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTAT
CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGTTCT
CCTGATGTTGAGATTGCTATAGATATGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC
GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG

도면20b

TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 394)

경쇄 전장 단백질 서열.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 192)

가변 영역 경쇄 단백질 서열.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQNVYKNNYLSWYQQKPGKVPKLLIYKASTLASGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCAGGYTSSSDNAFGGGTKVEIKR (서열번호
191)

가변 영역 경쇄 단백질 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QSSQNVYKNNYLS**WYQQKPGKVPKLLIY**KASTLAS**GV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC*AGGYTSSSDNA*FGGGTKVEIKR
(각각 서열번호 195, 196, 197)

가변 영역 경쇄 DNA 서열. CDR1: 볼드체;
CDR2: 밑줄; CDR3:이탤릭체.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGC**CAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTACTTATCC**TGGTATCAGCAG
AAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*GCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAAT*
*GCT*TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (서열번호 391)

경쇄 전장 DNA 서열.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAATGTTTATAAGAACAACTACTTATCCTGGTATCAGCAG
AAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC
CCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATACCAGTAGTAGTGATAAT
GCTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC
ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 392)

도면21a

Ab21

중쇄 전장 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRNGNTWYA
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 402)

중쇄 전장 DNA 서열.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGTGGGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCG
AGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGC
CGTAGTGTTGCTTACTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
GCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG
GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열번호 404)

경쇄 전장 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 401)

경쇄 전장 DNA 서열.

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCA

도면21b

AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 403)

도면22

Fab1 서열

중쇄 Fab 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRNGNTWYA
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTH (서열번호 406)

경쇄 Fab 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 405)

도면23

Fab2 서열

중쇄 Fab 단백질 서열.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNYAVGWVRQAPGKGLEWVGIIGRNGNTWYA
SSARGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGRSVAYYVFNIWGPGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTH (서열번호
408)

중쇄 Fab DNA 서열.

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCGTCAGTAACTATGCAGTGGGCTGGGTCCGTCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAATCATTGGTCGTAATGGTAACACATGGTACGCG
AGCTCTGCAAGAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTACTGTGCTAGAGGATATGGC
CGTAGTGTTGCTTACTACGTCTTTAACATCTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACTAG (서열번호 410)

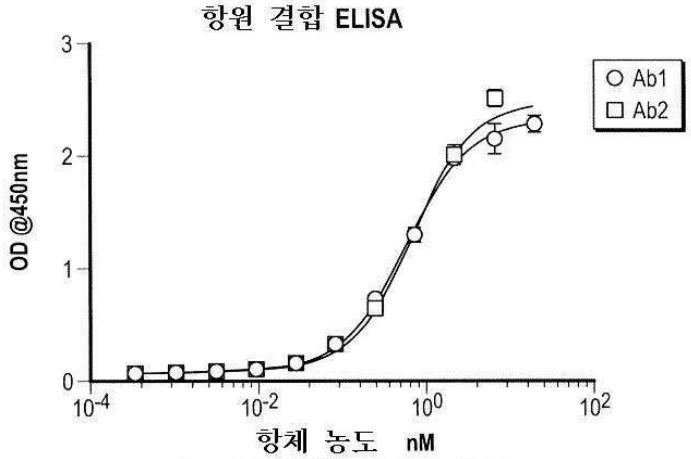
경쇄 Fab 단백질 서열.

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLESGVPS
RFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGFTVSDIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 407)

경쇄 Fab DNA 서열.

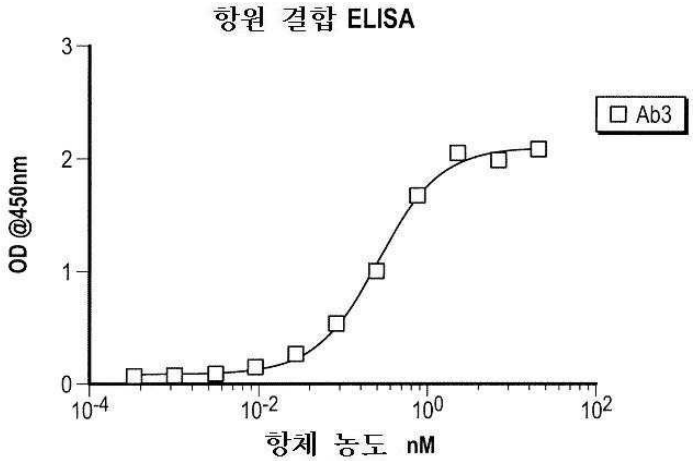
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGCAATCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCATCCACTCTGGAATCTGGAGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GATGATTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGGGTTTTACTGTTAGTGATATTGATAATGCT
TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT
AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC
CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
(서열번호 409)

도면24



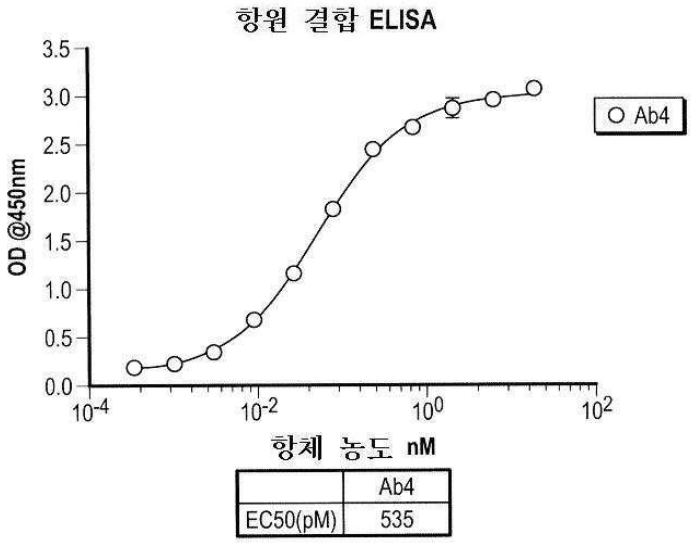
	Ab1	Ab2
EC50(pM)	571	692

도면25



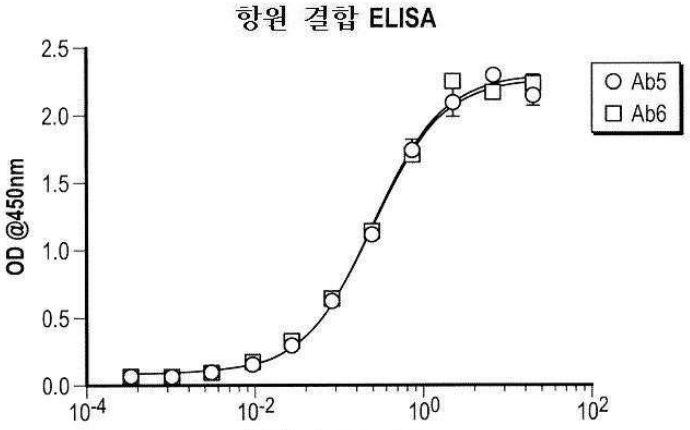
	Ab3
EC50(pM)	257

도면26



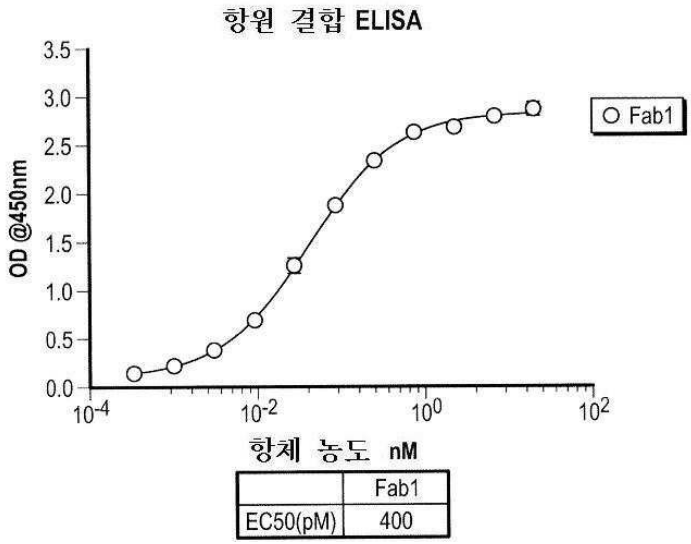
	Ab4
EC50(pM)	535

도면27



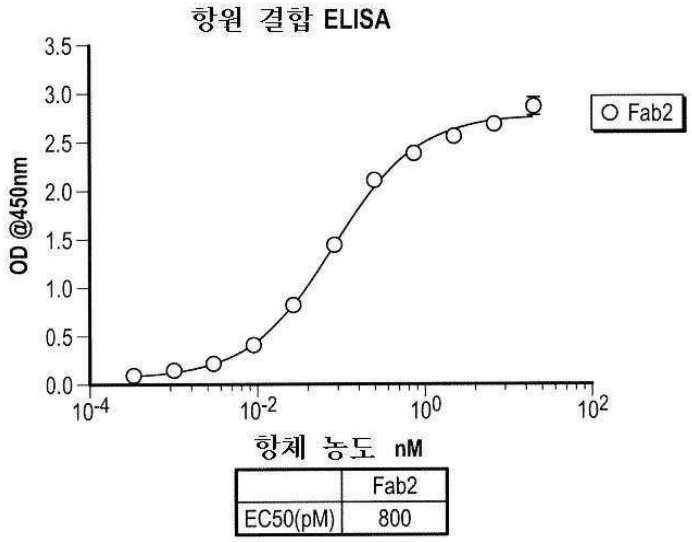
	Ab5	Ab6
EC50(pM)	253	256

도면28



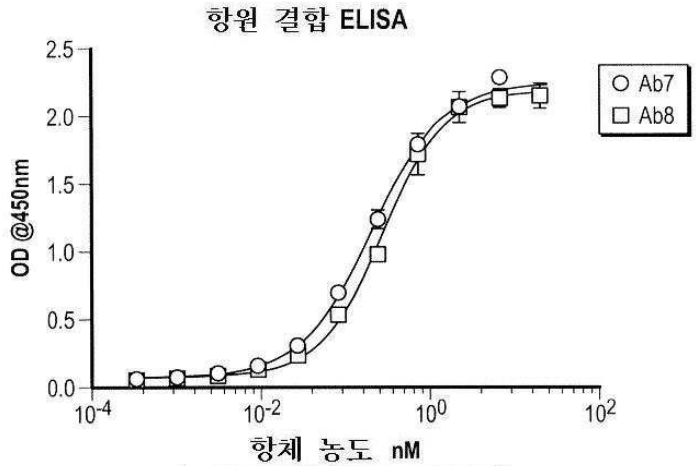
	Fab1
EC50(pM)	400

도면29



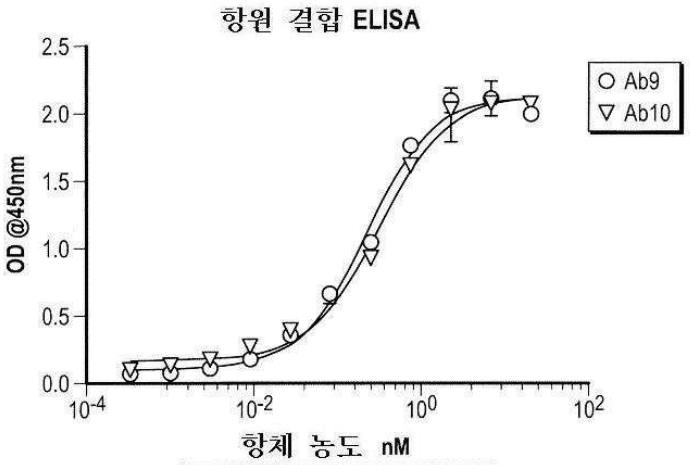
	Fab2
EC50(pM)	800

도면30



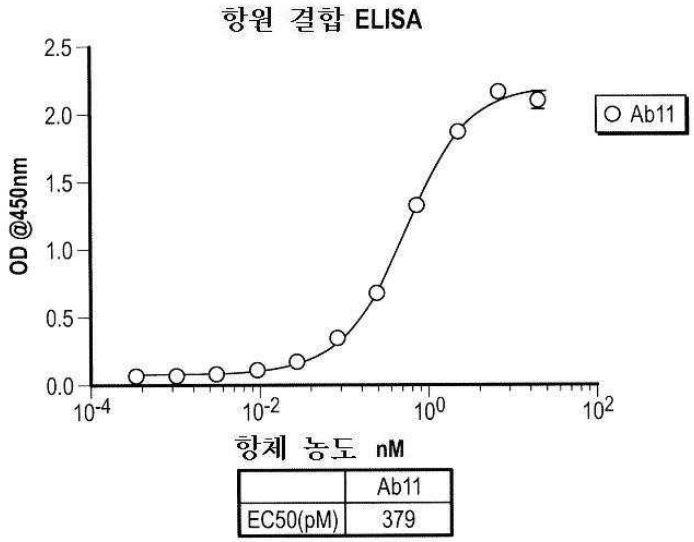
	Ab7	Ab8
EC50(pM)	203	207

도면31



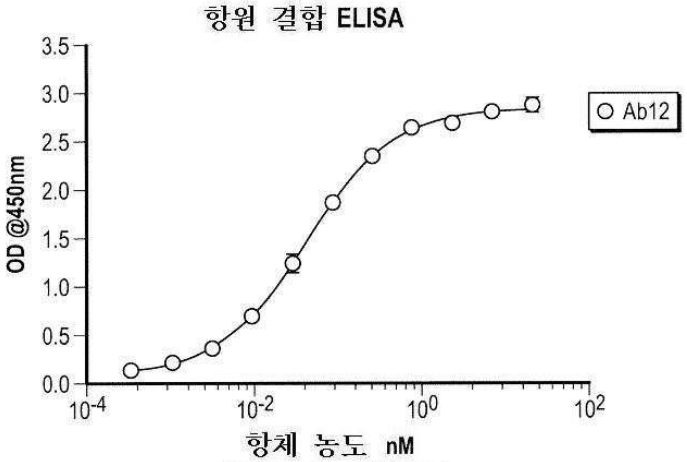
	Ab9	Ab10
EC50(pM)	221	306

도면32



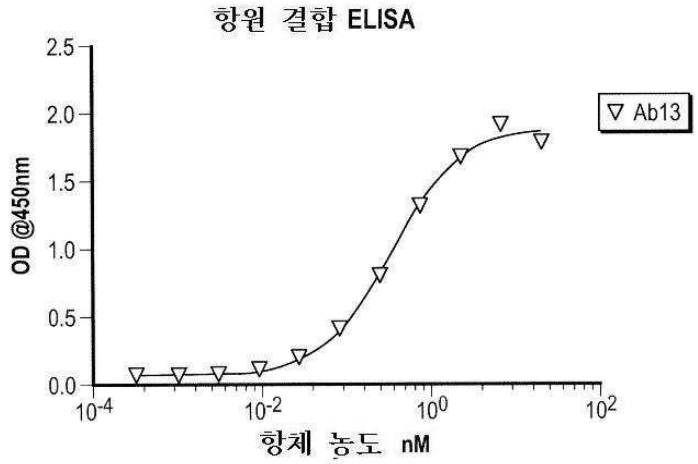
	Ab11
EC50(pM)	379

도면33



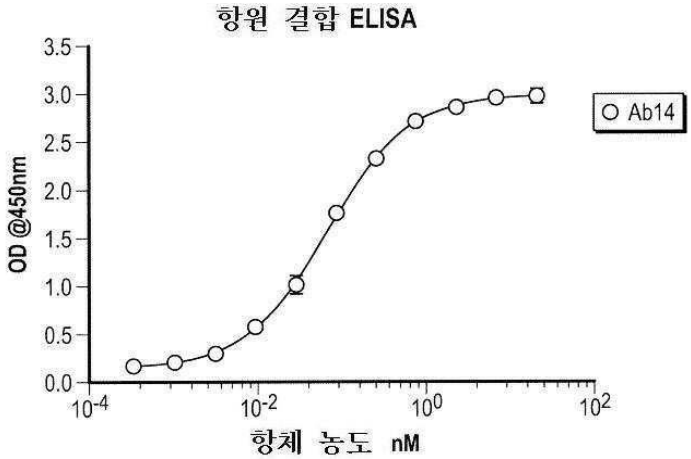
	Ab12
EC50(pM)	780

도면34



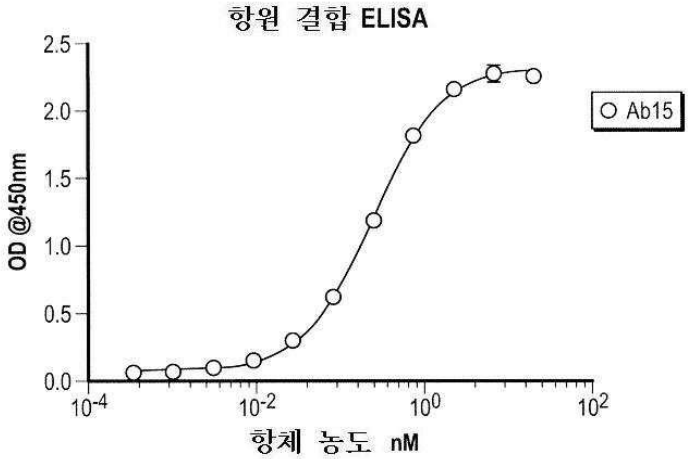
	Ab13
EC50(pM)	339

도면35



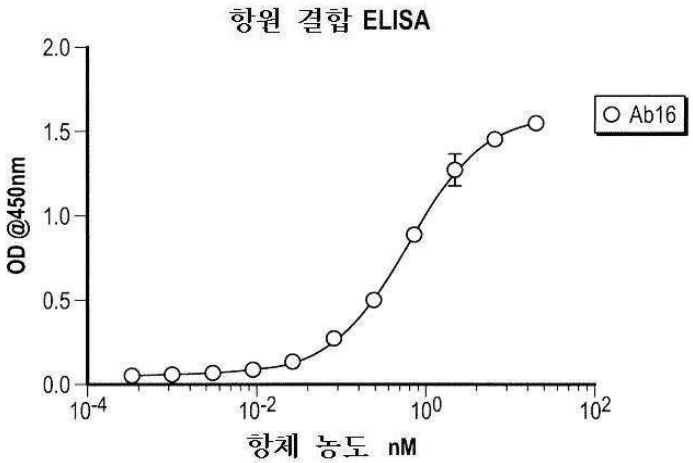
	Ab14
EC50(pM)	646

도면36



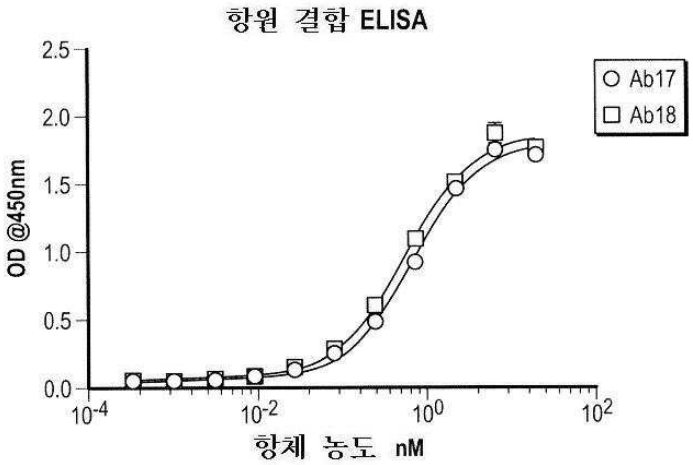
	Ab15
EC50(pM)	239

도면37



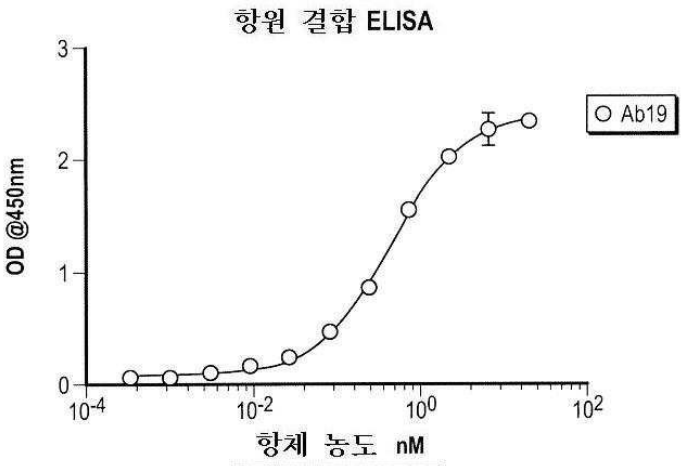
	Ab16
EC50(pM)	358

도면38



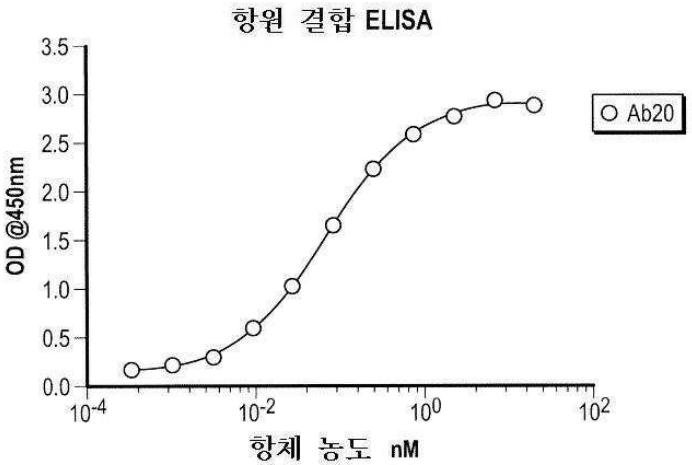
	Ab17	Ab18
EC50(pM)	700	561

도면39



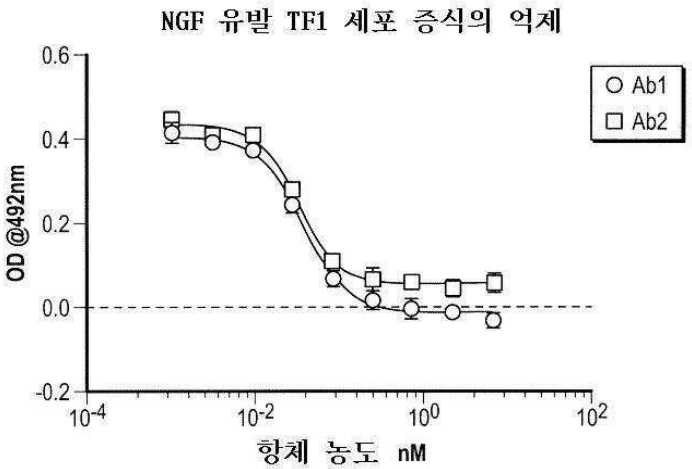
	Ab19
EC50(pM)	441

도면40



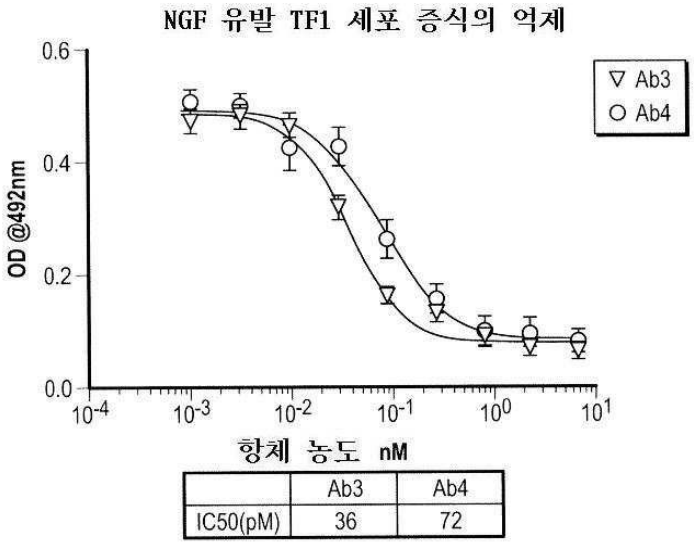
	Ab20
EC50(pM)	667

도면41



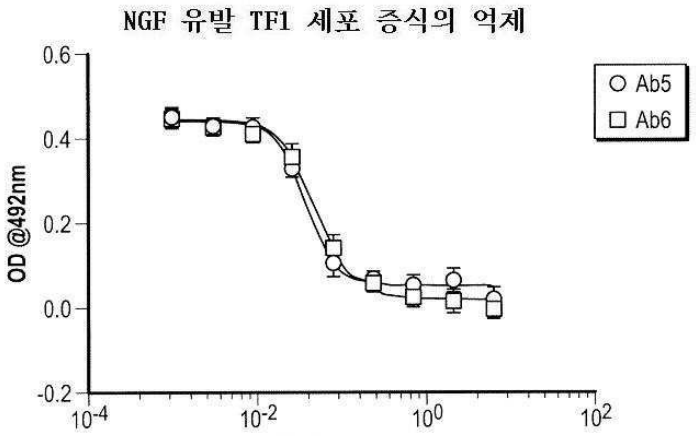
	Ab1	Ab2
IC50(pM)	36	33

도면42



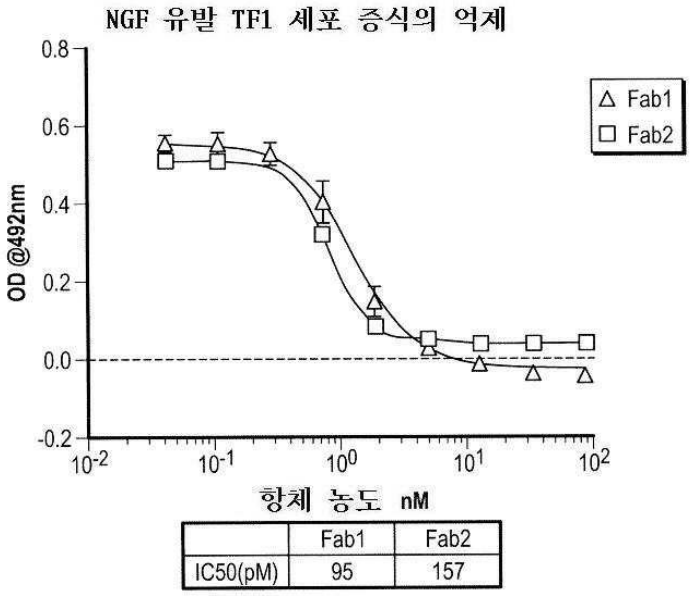
	Ab3	Ab4
IC50(pM)	36	72

도면43



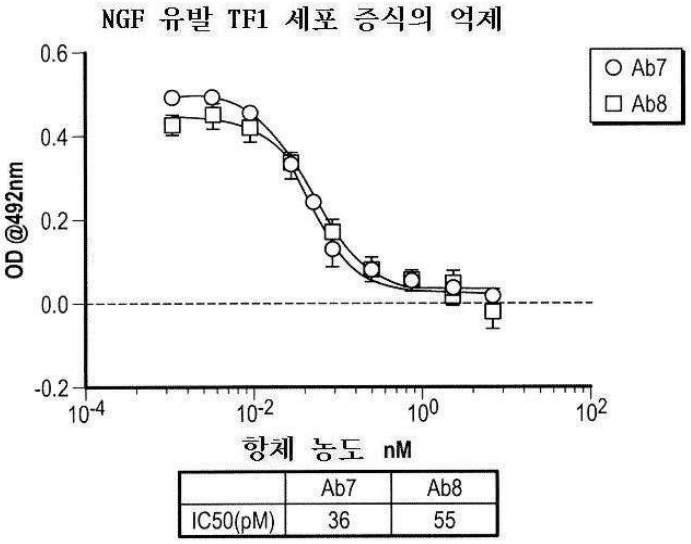
	Ab5	Ab6
IC50(pM)	39	54

도면44



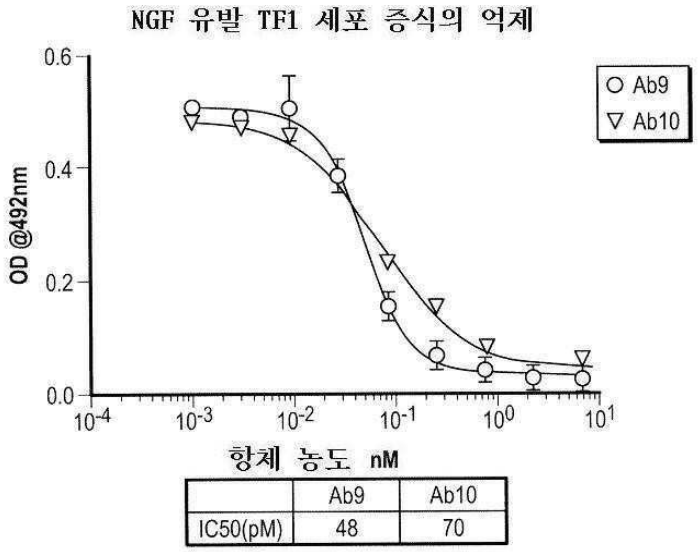
	Fab1	Fab2
IC50(pM)	95	157

도면45



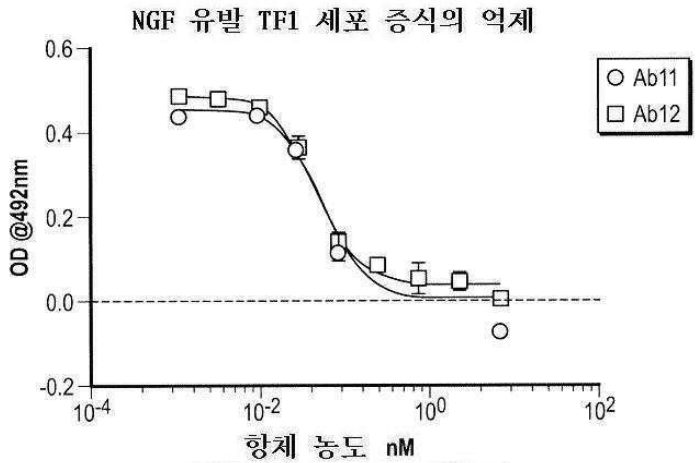
	Ab7	Ab8
IC50(pM)	36	55

도면46



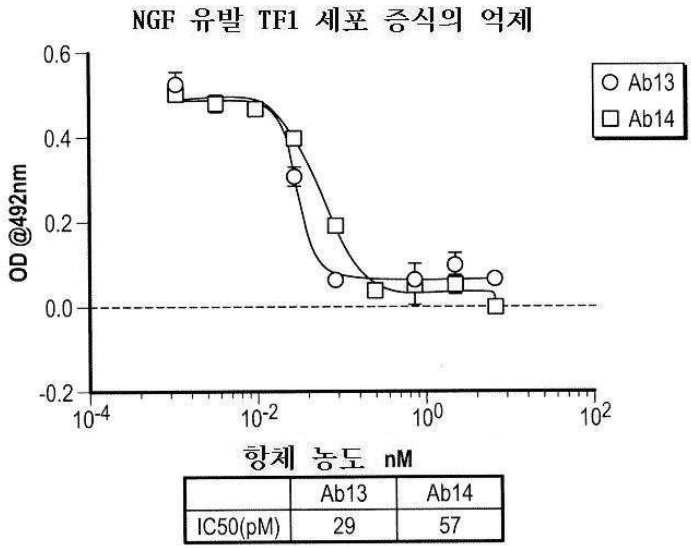
	Ab9	Ab10
IC50(pM)	48	70

도면47



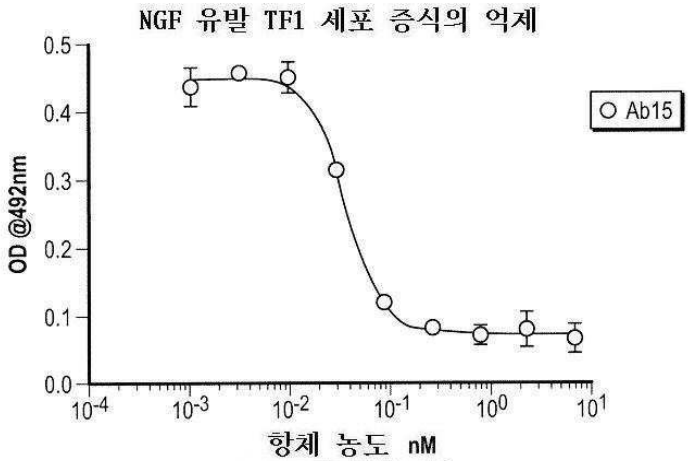
	Ab11	Ab12
IC50(pM)	53	53

도면48



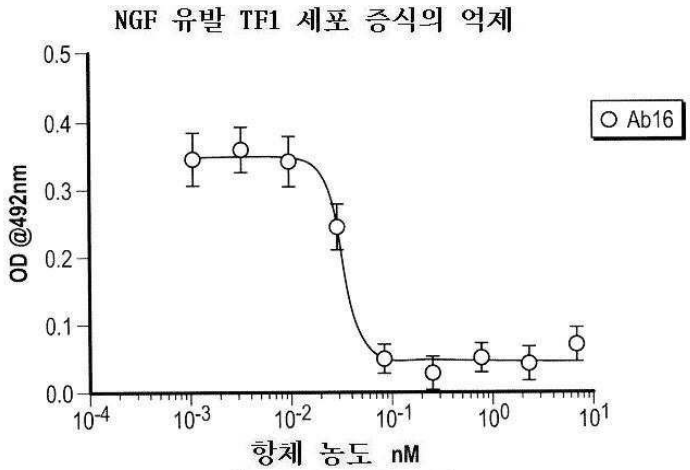
	Ab13	Ab14
IC50(pM)	29	57

도면49



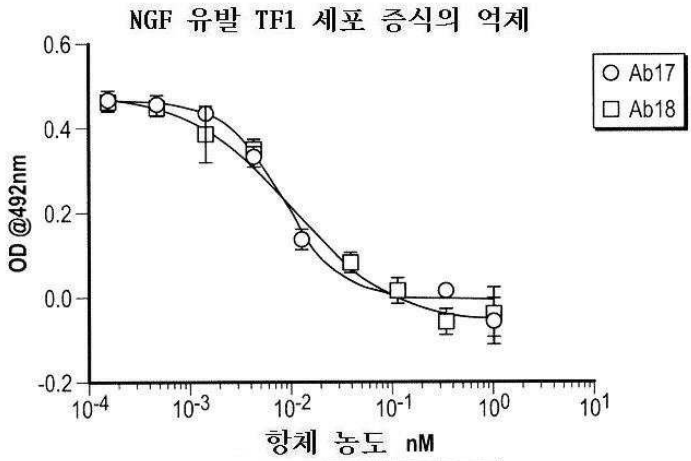
	Ab15
IC50(pM)	34

도면50



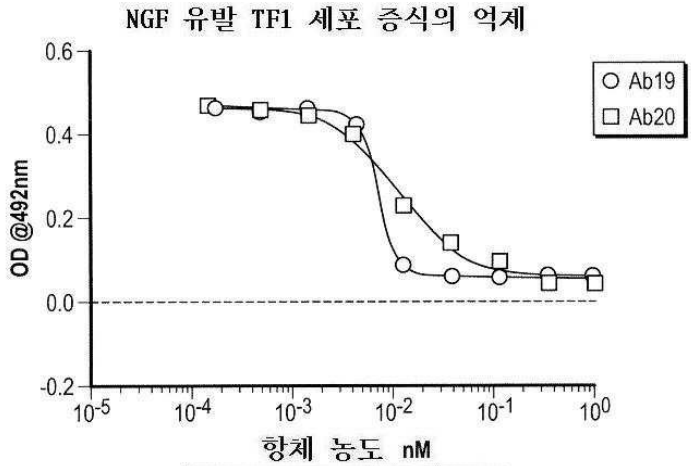
	Ab16
IC50(pM)	32

도면51



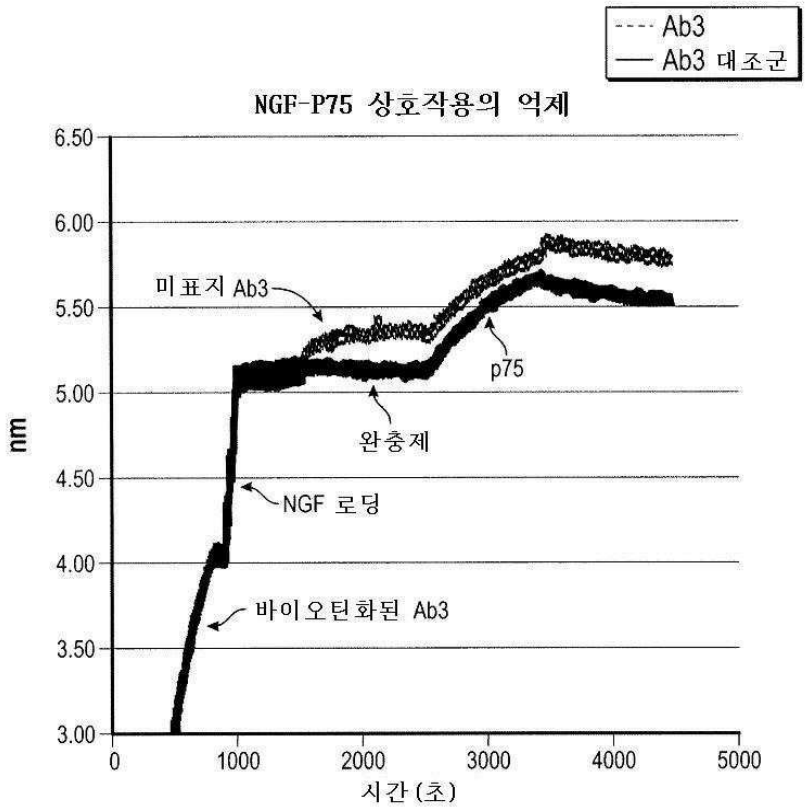
	Ab17	Ab18
IC50(pM)	51	66

도면52

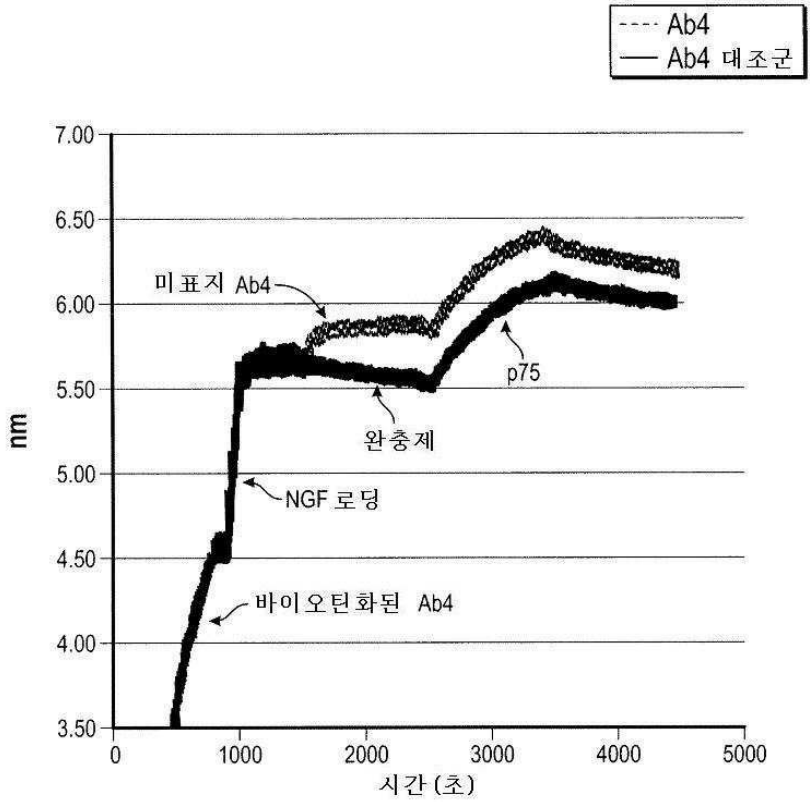


	Ab19	Ab20
IC50(pM)	45	74

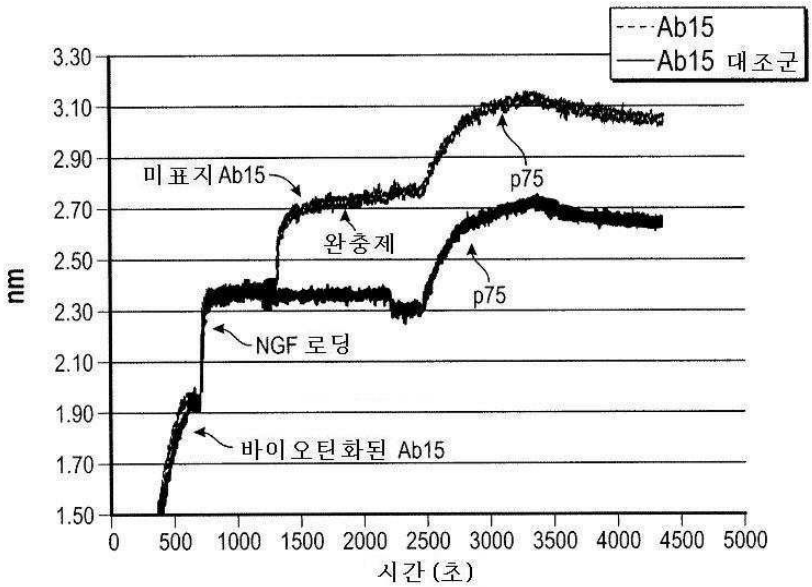
도면53a



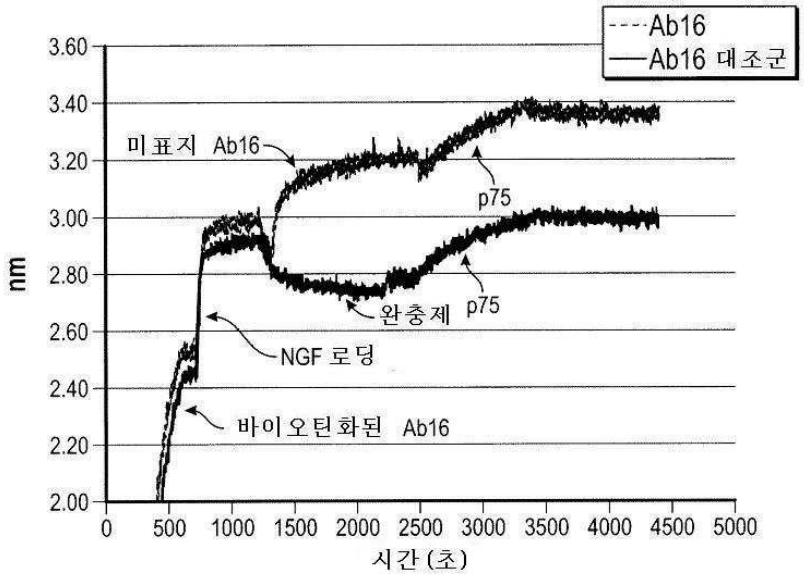
도면53b


Ab4
Ab4 대조군
7.00
6.50
6.00
5.50
5.00
4.50
4.00
3.50
nm
미표지 Ab4
p75
완충제
NGF 로딩
바이오틴화된 Ab4
0
1000
2000
3000
4000
5000
시간 (초)

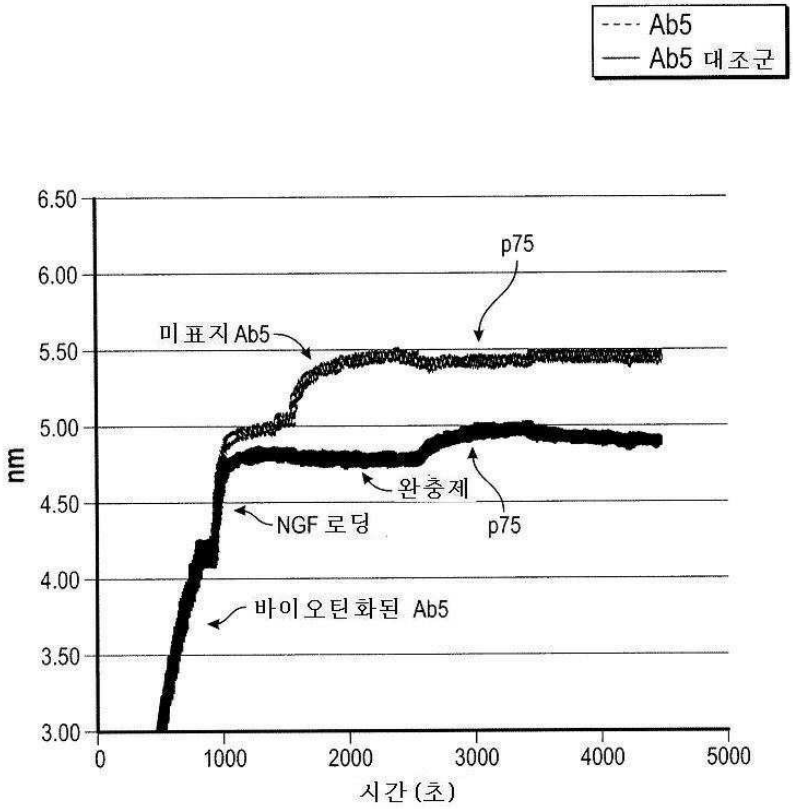
도면54a


Ab15
Ab15 대조군
3.30
3.10
2.90
2.70
2.50
2.30
2.10
1.90
1.70
1.50
nm
미표지 Ab15
p75
완충제
p75
NGF 로딩
바이오틴화된 Ab15
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500
5000
시간 (초)

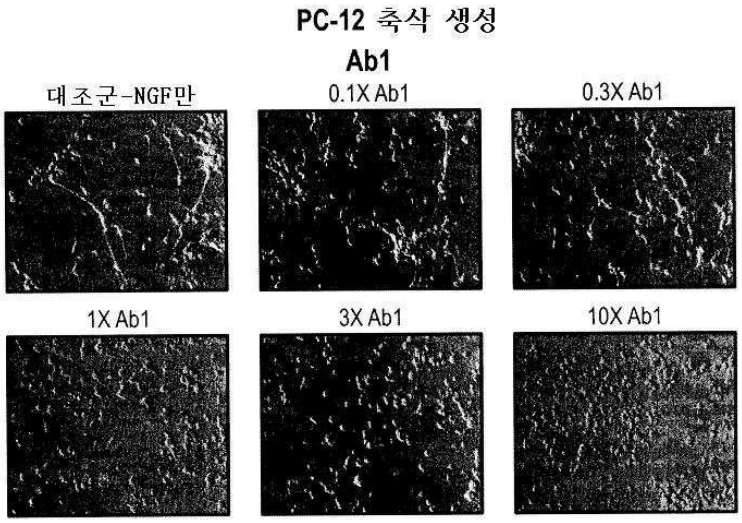
도면54b


Ab16
Ab16 대조군
3.60
3.40
3.20
3.00
2.80
2.60
2.40
2.20
2.00
nm
미표지 Ab16
p75
완충제
p75
NGF 로딩
바이오틴화된 Ab16
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500
5000
시간 (초)

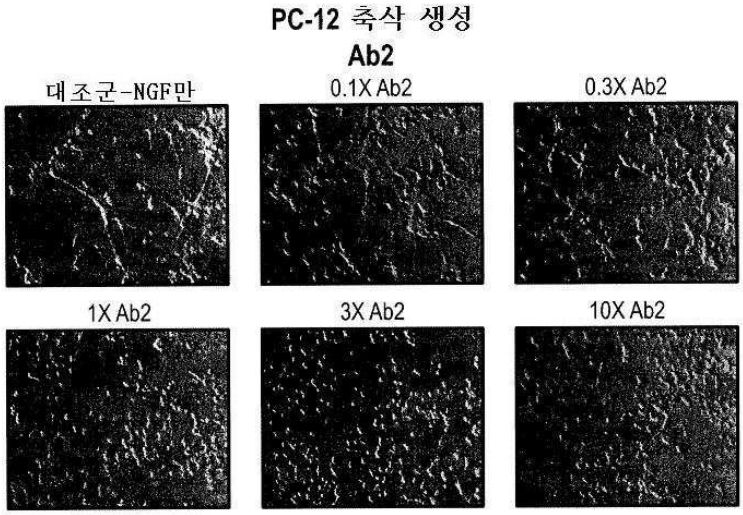
도면55


Ab5
Ab5 대조군
6.50
6.00
5.50
5.00
4.50
4.00
3.50
3.00
nm
p75
미표지 Ab5
완충제
NGF 로딩
p75
바이오틴화된 Ab5
0
1000
2000
3000
4000
5000
시간 (초)

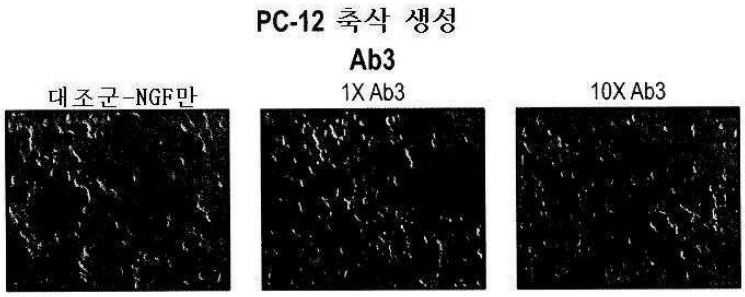
도면56



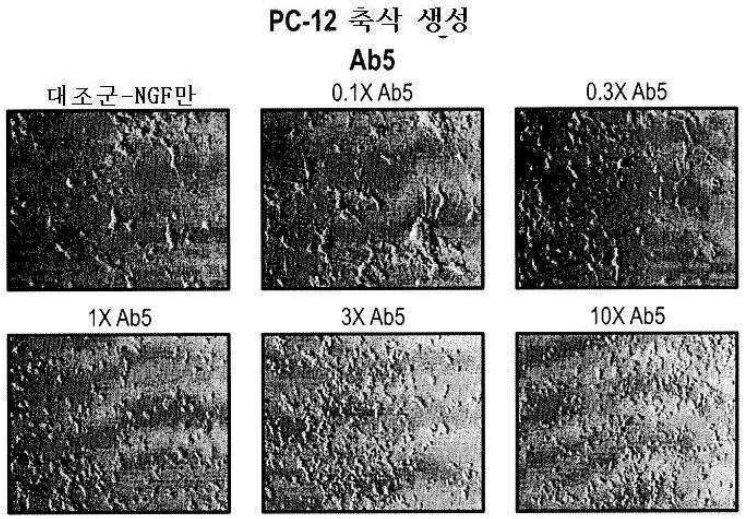
도면57



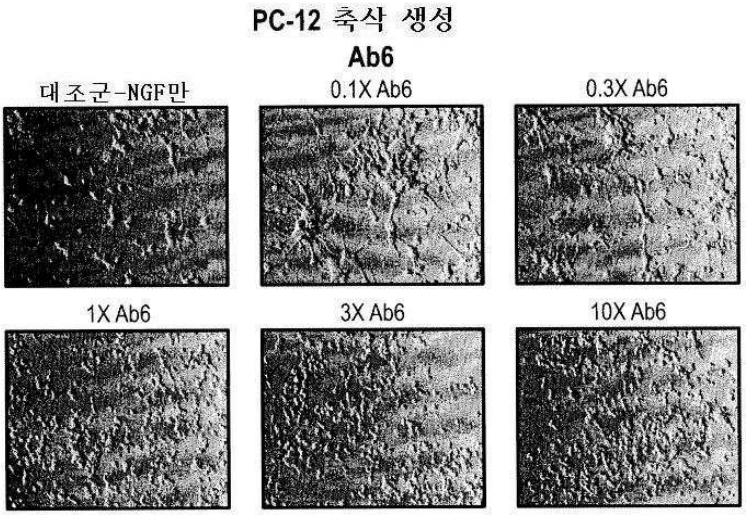
도면58



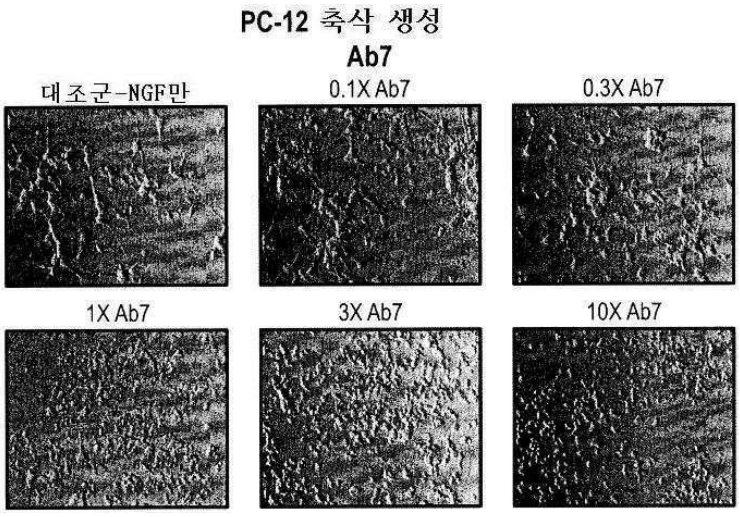
도면59



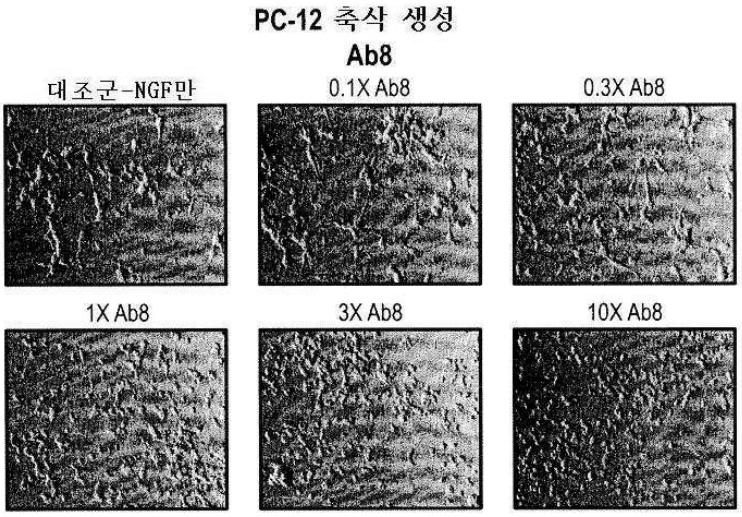
도면60



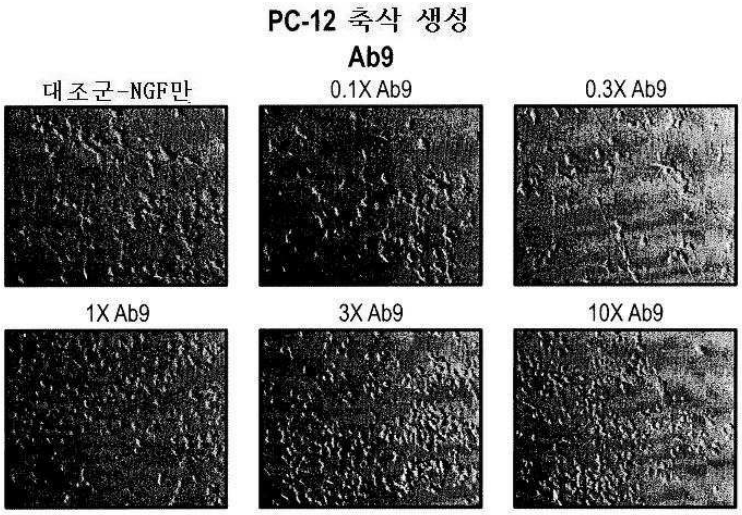
도면61



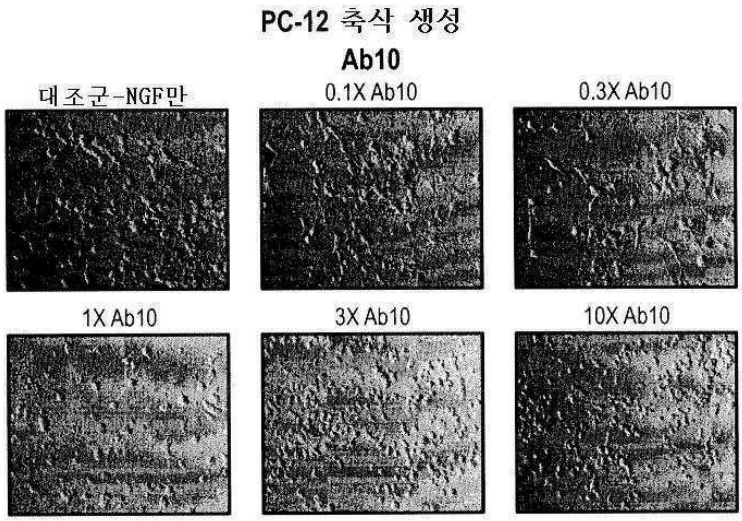
도면62



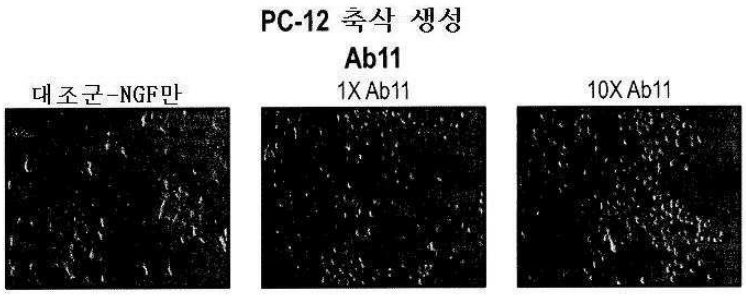
도면63



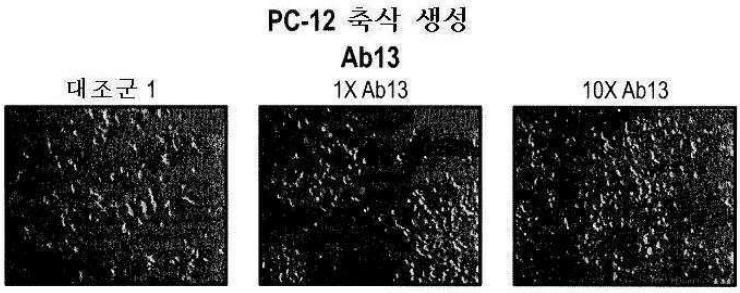
도면64



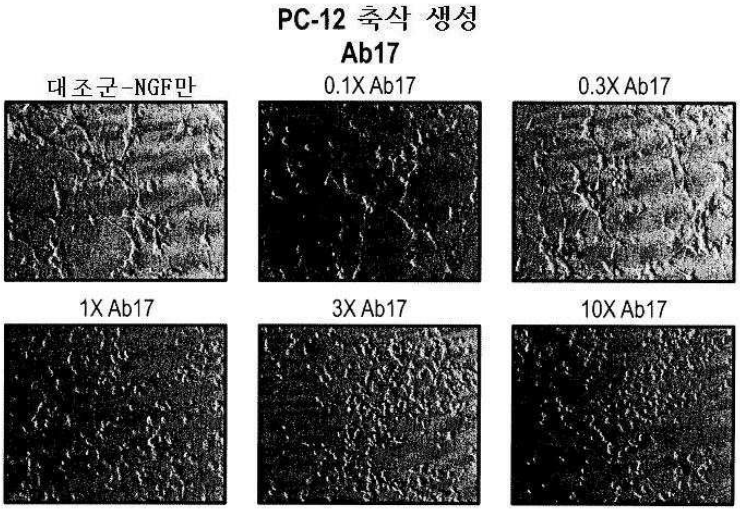
도면65



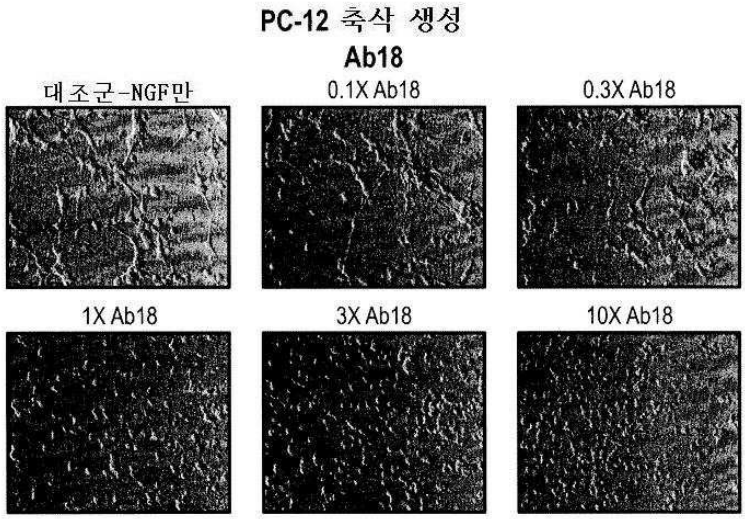
도면66



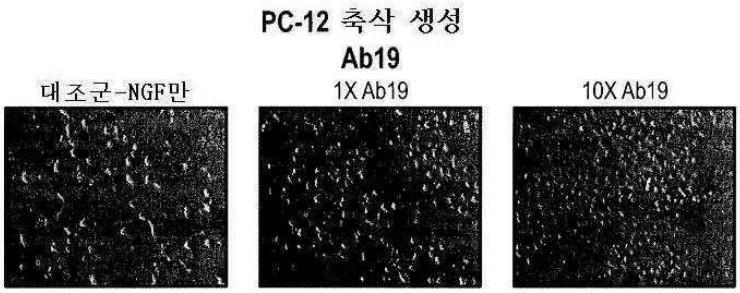
도면67



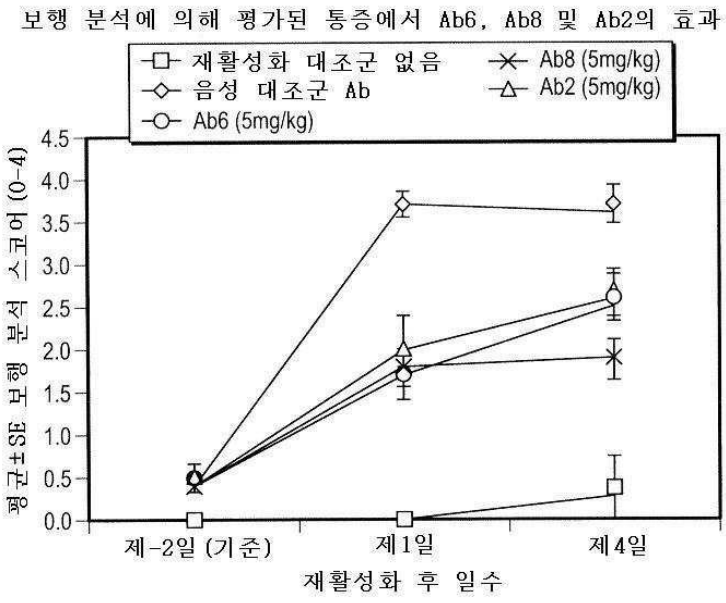
도면68



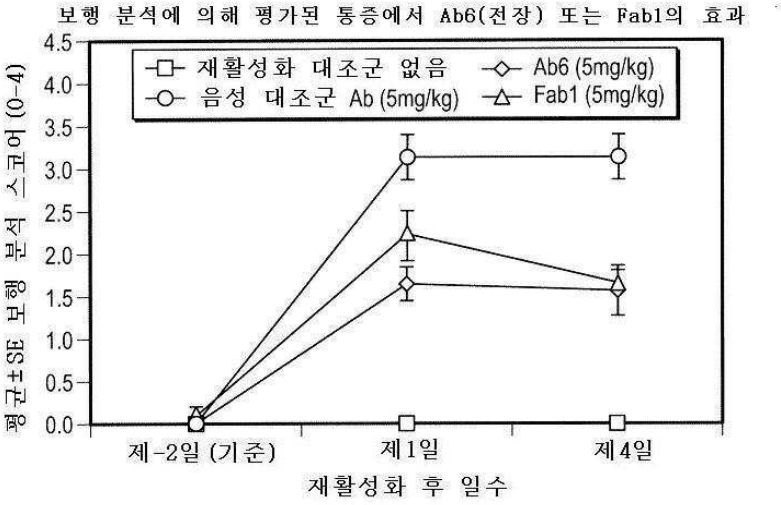
도면69



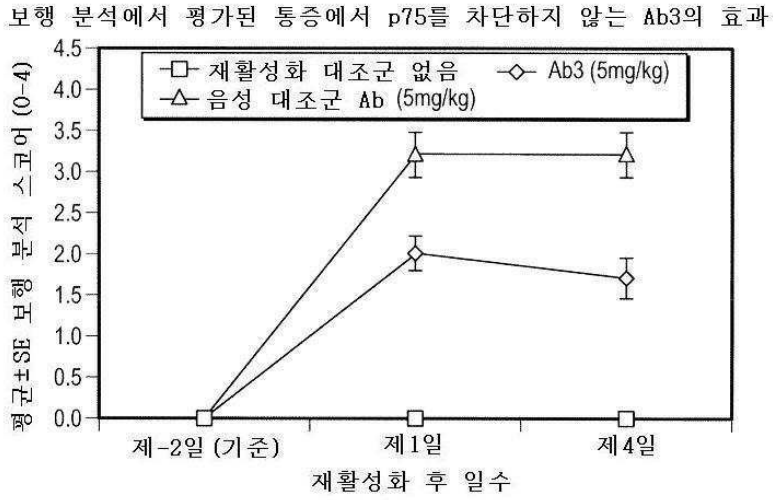
도면70



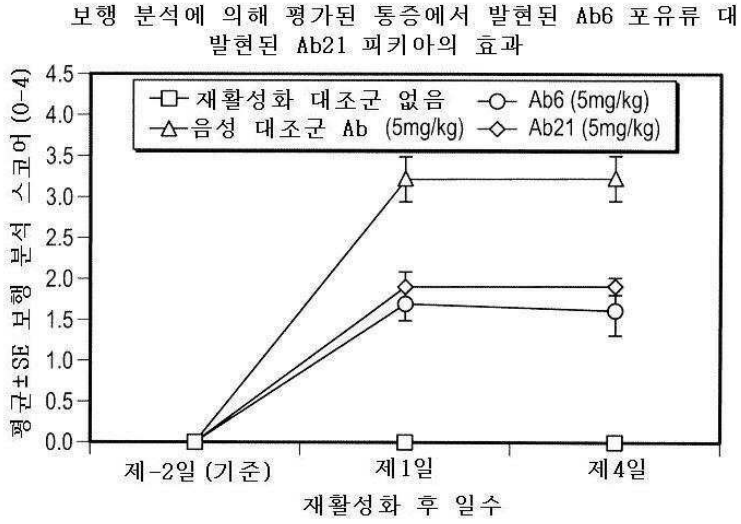
도면71



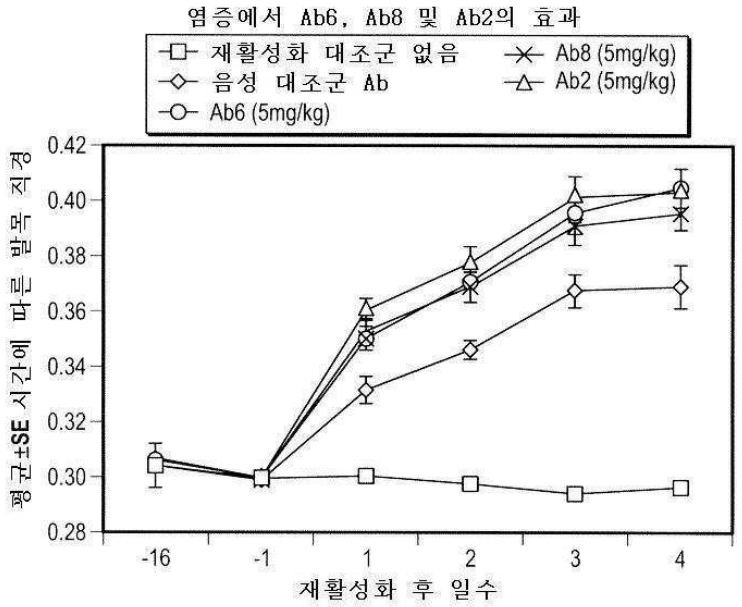
도면72



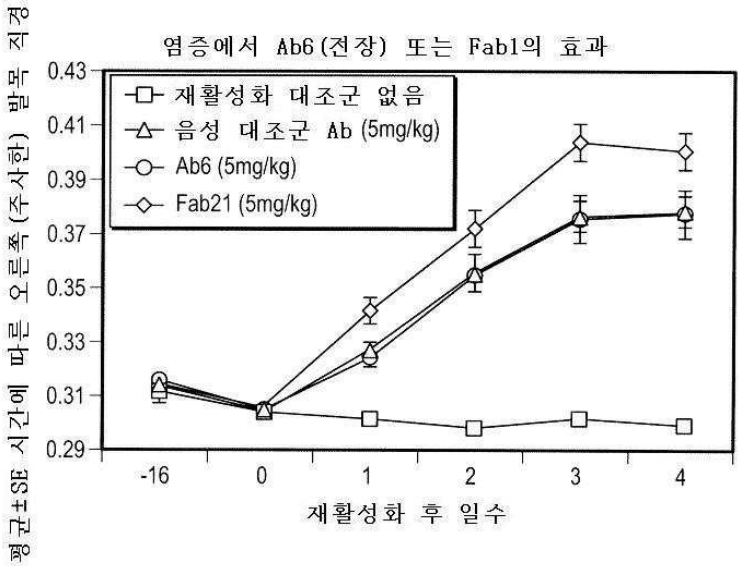
도면73



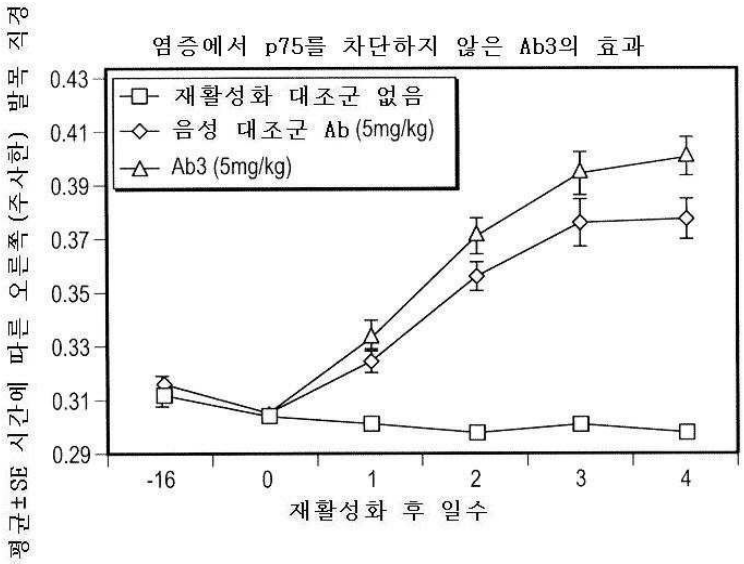
도면74


염증에서 Ab6, Ab8 및 Ab2의 효과
재활성화 대조군 없음
음성 대조군 Ab
Ab6 (5mg/kg)
Ab8 (5mg/kg)
Ab2 (5mg/kg)
평균±SE 시간에 따른 발목 직경
0.42
0.40
0.38
0.36
0.34
0.32
0.30
0.28
-16
-1
1
2
3
4
재활성화 후 일수

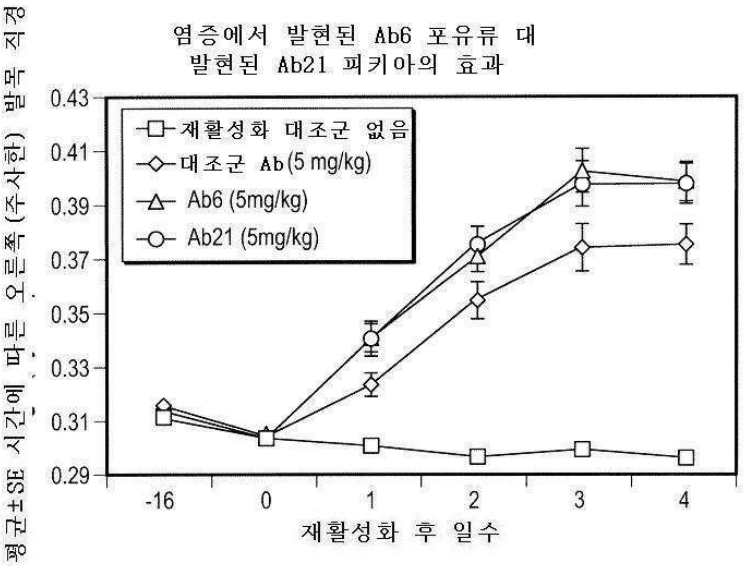
도면75


염증에서 Ab6(전장) 또는 Fab1의 효과
재활성화 대조군 없음
음성 대조군 Ab (5mg/kg)
Ab6 (5mg/kg)
Fab21 (5mg/kg)
평균±SE 시간에 따른 오른쪽(주사한) 발목 직경
0.43
0.41
0.39
0.37
0.35
0.33
0.31
0.29
-16
0
1
2
3
4
재활성화 후 일수

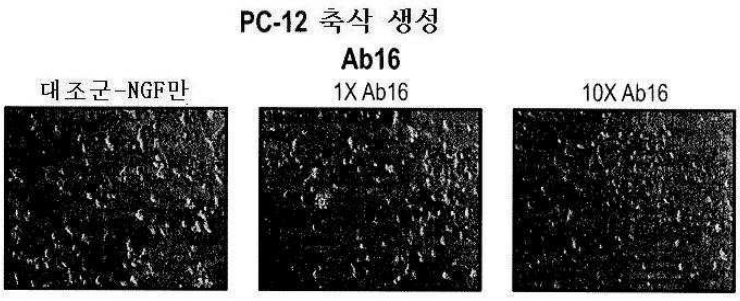
도면76



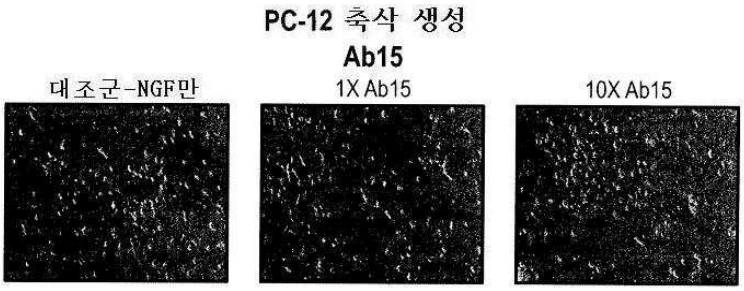
도면77



도면78



도면79



서 열 목 록

<110> Latham, John A

<120> ANTI-NGF COMPOSITIONS AND USE THEREOF

<130> 67858.740002

<150> 61/418,832

<151> 2010-12-01

<160> 413

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 111

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65 70 75 80

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

Thr Glu Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 2

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 2

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

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

100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Tyr

85 90 95

Asp Asp Tyr Asp Glu Met Thr Tyr Phe Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 4

<211> 448

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 4

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

            260                 265                 270
```

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

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

385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 5

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 6

Gly Ala Ser Asn Leu Asp Ala

1 5

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 7

Gln Ser Ala Phe Asp Ser Asp Ser Thr Glu Asn Thr

1 5 10

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 8

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 9

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

1 5 10 15

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 10

Gly Tyr Asp Asp Tyr Asp Glu Met Thr Tyr Phe Asn Ile

1 5 10

<210> 11

<211> 111

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 11

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Glu Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 12

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 12

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Thr Glu Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

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

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 13

<211> 121

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 13

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

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

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

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

50 55 60

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

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

Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Asp Glu Met Thr Tyr Phe Asn Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 451

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 14

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Asp Glu Met Thr Tyr Phe Asn Ile Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 15

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 16

Gly Ala Ser Asn Leu Asp Ala

1 5

<210> 17

<211> 12

<212> PRT

<

213> Oryctolagus cuniculus

<400> 17

Gln Ser Ala Phe Asp Ser Asp Ser Thr Glu Asn Thr

1 5 10

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 18

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 19

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

1 5 10 15

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 20

Gly Tyr Asp Asp Tyr Asp Glu Met Thr Tyr Phe Asn Ile

1 5 10

<210> 21

<211> 111

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 21

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln

65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asp Tyr Asp Asp Asp
85 90 95
Ala Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

100 105 110

<210> 22

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 22

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 23

<211> 113

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 23

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

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

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

Ile Thr Trp Ser Ala Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg
50 55 60

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

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

Gly Ser Ile Tyr Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 24

<211> 443

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Thr Trp Ser Ala Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285
Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 25
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 25
Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 26

Asp Ala Ser Asn Leu Pro Ser

1 5

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 27

Leu Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 28

Ser Tyr Val Met Ile

1 5

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 29

Ile Thr Trp Ser Ala Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 30

Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Asp Ile

1 5

<210> 31

<211> 112

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 31

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asp Tyr Asp Asp

85 90 95

Asp Ala Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 32

<211> 218

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 32

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asp Tyr Asp Asp

85 90 95

Asp Ala Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 33

<211> 115

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Thr Trp Ser Ala Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

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

<210> 34
<211> 445
<212> PRT
<213> Synthetic
<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

130 135 140

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

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

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 35
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 35
Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 36
Asp Ala Ser Asn Leu Pro Ser
1 5

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 37
Leu Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 38

Ser Tyr Val Met Ile

1 5

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 39

Ile Thr Trp Ser Ala Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 40

Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Asp Ile

1 5

<210> 41

<211> 111

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 41

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys

65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Phe Thr Val Ser Asp

85 90 95

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

<210> 42

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 42

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

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

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

35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
65 70 75 80

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

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr

100 105 110

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

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

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

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 43

<211> 118

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Gly Arg Asn Gly Asn Thr Trp Tyr Ala Ser Trp Ala Arg Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Pro Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Tyr

85 90 95

Gly Arg Ser Val Ala Tyr Tyr Val Phe Asn Ile Trp Gly Pro Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 44

<211> 448

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Gly Arg Asn Gly Asn Thr Trp Tyr Ala Ser Trp Ala Arg Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Pro Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Tyr

85 90 95

Gly Arg Ser Val Ala Tyr Tyr Val Phe Asn Ile Trp Gly Pro Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 45

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 46

Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 47

Gln Gln Gly Phe Thr Val Ser Asp Ile Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 48

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 48

Asn Tyr Ala Val Gly

1 5

<210> 49

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 49

Ile Ile Gly Arg Asn Gly Asn Thr Trp Tyr Ala Ser Trp Ala Arg Gly

1 5 10 15

<210> 50

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 50

Gly Tyr Gly Arg Ser Val Ala Tyr Tyr Val Phe Asn Ile

1 5 10

<210> 51

<211> 111

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 51

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Phe Thr Val Ser Asp

85 90 95

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 52

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 52

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

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

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 53

<211> 121

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 53

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

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

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

35 40 45

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

Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 54
<211> 451
<212> PRT
<213> Synthetic
<400> 54
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
```

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 55
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 55
Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 56
Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 57
<211> 12
<212> PRT
<
213> Oryctolagus cuniculus
<400> 57
Gln Gln Gly Phe Thr Val Ser Asp Ile Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 58

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 58

Asn Tyr Ala Val Gly

1 5

<210> 59

<211> 16

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 59

Ile Ile Gly Arg Asn Gly Asn Thr Trp Tyr Ala Ser Ser Ala Arg Gly

1 5 10 15

<210> 60

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 60

Gly Tyr Gly Arg Ser Val Ala Tyr Tyr Val Phe Asn Ile

1 5 10

<210> 61

<211> 112

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 61

Ala Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Gln Pro Val

1 5 10 15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Asn Tyr Leu Val Thr
85 90 95

Thr Tyr Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 62

<211> 218

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 62

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

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Asn Tyr Leu Val Thr
85 90 95

Thr Tyr Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 63
<211> 120
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 63
Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

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

<210> 64
<211> 450
<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 64

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

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

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

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

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

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

Tyr Ala Ala Tyr Gly Gly Tyr Pro Ala Thr Phe Asp Pro Trp Gly Pro
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 65

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 65

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 66

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 67

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 67

Gln Asn Asn Tyr Leu Val Thr Thr Tyr Gly Val Ala

1 5 10

<210> 68

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 68

Ser Tyr Ala Met Ile

1 5

<210> 69

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 69

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

1 5 10 15

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 70

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

1 5 10

<210> 71

<211> 111

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Asn Tyr Leu Val Thr Thr

85 90 95

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

100 105 110

<210> 72

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 72

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

1 5 10 15

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Asn Tyr Leu Val Thr Thr
85 90 95
Tyr Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 73
<211> 122
<212> PRT
<213> Synthetic
<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 74

<211> 452

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 75

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 76

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 76

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 77

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 77

Gln Asn Asn Tyr Leu Val Thr Thr Tyr Gly Val Ala

1 5 10

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 78

Ser Tyr Ala Met Ile

1 5

<210> 79

<211> 16

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 79

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

1 5 10 15

<210> 80

<211> 14

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 80

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

1 5 10

<210> 81

<211> 111

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 81

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys

65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Ser Glu Asn

85 90 95

Leu Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

100 105 110

<210> 82

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 82

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys

65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Ser Glu Asn

85 90 95

Leu Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

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

<210> 83
<211> 115
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 83

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

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

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

115

<210> 84

<211> 445

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 84

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Met Tyr Ser

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

85 90 95
Pro Val Asn Tyr Tyr Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 85

Gln Ala Ser Glu Asn Ile Gly Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 86

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 87

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 87

Gln Gln Gly Tyr Asn Ser Glu Asn Leu Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 88

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 88

Met Tyr Ser Met Gly

1 5

<210> 89

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 89

Trp Ile Ser Tyr Gly Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 90

Glu Thr Pro Val Asn Tyr Tyr Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 91

<211> 111

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Ser Glu Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 92

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Ser Glu Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 93

<211> 118

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Tyr Gly Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Thr Pro Val Asn Tyr Tyr Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 94

<211> 448

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Tyr Gly Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

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

260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 95

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 95

Gln Ala Ser Glu Asn Ile Gly Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 96

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 97

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 97

Gln Gln Gly Tyr Asn Ser Glu Asn Leu Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 98

Met Tyr Ser Met Gly

1 5

<210> 99

<211> 16

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 99

Trp Ile Ser Tyr Gly Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Ser Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 100

Glu Thr Pro Val Asn Tyr Tyr Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 101

<211> 109

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 101

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

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Val Thr Asn

20 25 30

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

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

<210> 102
<211> 215
<212> PRT
<213> Synthetic
<400> 102
Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

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

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

130 135 140

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 103
<211> 120
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 103
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Gly Tyr Asp
20 25 30
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
35 40 45

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 104

<211> 450

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 104

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

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

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

Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Leu
85 90 95

Tyr Ala Gly Pro Asn Ala Gly Ile Gly Pro Phe Asn Ile Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys

450

<210> 105

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 105

Gln Ala Ser Gln Asn Ile Val Thr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 106

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213>

Oryctolagus cuniculus

<400> 107

Gln Ser Tyr Asp Gly Phe Asn Ser Ala Gly

1 5 10

<210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 108

Gly Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 109

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 109

Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 110

<211> 15

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 110

Ser Leu Tyr Ala Gly Pro Asn Ala Gly Ile Gly Pro Phe Asn Ile

1 5 10 15

<210> 111

<211> 109

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Gly Phe Asn Ser

85 90 95

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

100 105

<210> 112

<211> 215

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 112

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 113

<211> 123

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 113

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Ser Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Ser Leu Tyr Ala Gly Pro Asn Ala Gly Ile Gly Pro Phe Asn Ile
100 105 110

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

<210> 114

<211> 453

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 114

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Thr Ser Ala Lys
50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ser Leu Tyr Ala Gly Pro Asn Ala Gly Ile Gly Pro Phe Asn Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 115
Gln Ala Ser Gln Asn Ile Val Thr Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 116
Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 117

Gln Ser Tyr Asp Gly Phe Asn Ser Ala Gly

1 5 10

<210> 118

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 118

Gly Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 119

<211> 16

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 119

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

1 5 10 15

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 120

Ser Leu Tyr Ala Gly Pro Asn Ala Gly Ile Gly Pro Phe Asn Ile

1 5 10 15

<210> 121

<211> 112

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 121

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

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

<210> 122
<211> 218
<212> PRT
<213> Synthetic
<400> 122

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

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

65 70 75 80
Gln Cys Asp Ala Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Thr Ser
85 90 95
Ser Ser Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 123

<211> 117

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Pro Asp Val Asp Ile Gly Ile Asp Met Trp Gly Pro Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 124

<211> 447

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Pro Asp Val Asp Ile Gly Ile Asp Met Trp Gly Pro Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 125

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 125

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

1 5 10

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 126

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 127

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 127

Ala Gly Gly Tyr Thr Ser Ser Ser Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 128

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 128

Thr Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 129

Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 130

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 130

Gly Ser Pro Asp Val Asp Ile Gly Ile Asp Met
1 5 10

<210> 131

<211> 112

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 131

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Lys Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 132

<211> 218

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 132

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Lys Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 133

<211> 120

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 133

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Ser Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Pro Asp Val Asp Ile Gly Ile Asp Met Trp Gly Pro

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 134

<211> 450

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 134

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Ser Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Pro Asp Val Asp Ile Gly Ile Asp Met Trp Gly Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

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

385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 135
<211> 13
<212
> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 135
Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Lys Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 136
<211> 7
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 136

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 137

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 137

Ala Gly Gly Tyr Thr Ser Ser Ser Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 138

Thr Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 139

Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Ser Ser Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 140

Gly Ser Pro Asp Val Asp Ile Gly Ile Asp Met

1 5 10

<210> 141

<211> 112

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 141

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

Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn
20 25 30

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

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

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

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asp Tyr Asp Asp
85 90 95

Asp Thr Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 142

<211> 218

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 142

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

1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Lys Asn
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asp Tyr Asp Asp

85 90 95

Asp Thr Asp Asn Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 143

<211> 112

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 143

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

<210> 144
<211> 442
<212> PRT
<213> Synthetic
<400> 144
Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr Ala
20 25 30
Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
35 40 45

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

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

145 150 155 160

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

195 200 205

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

275 280 285

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

290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

305 310 315 320

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

325 330 335

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

340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 145

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 145

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

1 5 10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 146

Asp Ala Ser Asn Leu Pro Ser

1 5

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 147

Leu Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Thr Asp Asn Gly

1 5 10

<210> 148

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 148

Ser Tyr Ala Met Ile

1 5

<210> 149

<211> 15

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 149

Ile Ile Trp Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 150

Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Asp Val

1 5

<210> 151

<211> 112

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 151

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

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Asp Gly Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

100 105 110

<210> 152

<211> 218

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 152

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

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

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

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

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

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Ser Tyr Ile Ser
85 90 95

Asp Asp Gly Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 153

<211> 120

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Gly Ser Ile Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Ala

85 90 95

Gly Val Thr Val Asp Gly Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asn Ile Trp Gly Pro

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 154

<211> 450

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Gly Val Thr Val Asp Gly Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asn Ile Trp Gly Pro
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 155
Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asn Asp Leu Ser
1 5 10

<210> 156

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 156

Ser Thr Ser Lys Leu Ala Thr

1 5

<210> 157

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 157

Leu Gly Val Tyr Ser Tyr Ile Ser Asp Asp Gly Asn Ala

1 5 10

<210> 158

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 158

Asn Tyr Ala Met Thr

1 5

<210> 159

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 159

Ile Ile Gly Ser Ile Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 160

<211> 15

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 160

Asp Ala Gly Val Thr Val Asp Gly Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asn Ile

1 5 10 15

<210> 161

<211> 112

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 161

Ala Ile Glu Met Thr Gln Thr Pro Phe Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15
Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr

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

85 90 95
Val Asp Asn Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
100 105 110

<210> 162

<211> 218

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 162

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys

65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Ile Ser Asn

85 90 95

Val Asp Asn Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 163

<211> 115

<212

> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Phe Ile Ser Tyr Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Thr

65 70 75 80

Asp Leu Gln Pro Ser Asp Thr Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Thr

85 90 95

Ala Asn Thr Tyr Asp Tyr Gly Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 164

<211> 445

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Phe Ile Ser Tyr Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Thr

65 70 75 80

Asp Leu Gln Pro Ser Asp Thr Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Thr

85 90 95

Ala Asn Thr Tyr Asp Tyr Gly Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

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

370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 165

<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 165
Gln Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 166
Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 167
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 167
Gln Gln Gly Tyr Thr Ile Ser Asn Val Asp Asn Asn Val
1 5 10

<210> 168
<211>
5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 168

Gly Tyr Asn Leu Val

1 5

<210> 169

<211> 16

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 169

Phe Ile Ser Tyr Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 170

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 170

Glu Thr Ala Asn Thr Tyr Asp Tyr Gly Ile

1 5 10

<210> 171

<211> 112

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 171

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Asp Asn Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 172

<211> 218

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 172

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Asp Asn Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 173

<211> 118

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Thr Ala Asn Thr Tyr Asp Tyr Gly Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 174

<211> 448

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 174

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

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

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 175

Gln Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 176

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 176

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 177

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 177

Gln Gln Gly Tyr Thr Ile Ser Asn Val Asp Asn Asn Val

1 5 10

<210> 178

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 178

Gly Tyr Asn Leu Val

1 5

<210> 179

<211> 16

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 179

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

1 5 10 15

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 180

Glu Thr Ala Asn Thr Tyr Asp Tyr Gly Ile

1 5 10

<210> 181

<211> 112

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 181

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

1 5 10 15

Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Lys Asn

20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val

65 70 75 80

Gln Cys Asp Ala Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Ser

85 90 95

Ser Ser Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

100 105 110

<210> 182

<211> 218

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 182

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

1 5 10 15

Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Lys Asn

20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val

65 70 75 80

Gln Cys Asp Ala Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Ser

85 90 95

Ser Ser Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 183

<211> 117

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 184

<211> 447

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

195 200 205

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

260 265 270

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

325 330 335

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 185

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 185

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

1 5 10

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 186

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 187

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 187

Ala Gly Gly Tyr Ser Ser Ser Ser Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 188

Thr Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 189

<211> 17

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 189

Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 190

Gly Ser Pro Asp Val Glu Ile Ala Ile Asp Met
1 5 10

<210> 191

<211> 112

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 191

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Asn Val Tyr Lys Asn
20 25 30

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

Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

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

<210> 192
<211> 218
<212> PRT
<213> Synthetic
<400> 192

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

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

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

130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 193

<211> 120

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 193

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Thr Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 194

<211> 450

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 194

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ser Pro Asp Val Glu Ile Ala Ile Asp Met Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 195

<211> 13

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 195

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

1 5 10

<210> 196

<211> 7

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 196

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 197

Ala Gly Gly Tyr Thr Ser Ser Ser Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 198

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 198

Thr Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 199

<211> 17

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 199

Asp Ile Tyr Phe Ser Asn Glu Glu Thr Asn Tyr Ala Thr Ser Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 200

<211> 11

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 200

Gly Ser Pro Asp Val Glu Ile Ala Ile Asp Met

1 5 10

<210> 201

<211> 333

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 201

gcccttgtga tgacccagac tccatcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaattgcc aggccagtca gaacatttac agcaatttag cctggtatca acagagacca 120

gggcagcgtc ccaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggatgctgg ggtcccatcg 180

cggttcagag gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgttg gcacttacta ctgtcaaagt gcttttgata gtgatagtac tgaaaatact 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 202

<211> 654

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 202

gcccttgtga tgacccagac tccatcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaattgcc aggccagtca gaacatttac agcaatttag cctggtatca acagagacca 120

gggcagcgtc ccaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggatgctgg ggtcccatcg 180

cggttcagag gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgttg gcacttacta ctgtcaaagt gcttttgata gtgatagtac tgaaaatact 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttag 654

<210> 203

<211> 354

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 203

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggcttctc cctcagtagc tatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt actagtattg gtagcacagt ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggctacga tgactatgat 300

gagatgacct actttaacat ctggggccag gggaccctcg tcaccgtctc gagc 354

<210> 204

<211> 1347

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 204

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggcttctc cctcagtagc tatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt actagtattg gtagcacagt ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggctacga tgactatgat 300

gagatgacct actttaacat ctggggccag gggaccctcg tcaccgtctc gagcgcctcc 360

accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gcccaaatct 660

tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 720

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta cgccagcacg 900

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 960

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1020

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1260

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1320

agcctctccc tgtctccggg taaatga 1347

<210> 205

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 205

caggccagtc agaacattta cagcaattta gcc 33

<210> 206

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 206

ggtgcatcca atctggatgc t 21

<210> 207

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 207

caaagtgctt ttgatagtga tagtactgaa aatact 36

<210> 208

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 208

agctatgcaa tgagc 15

<210> 209

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 209

gtcattacta gtattggtag cacagtctac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 210

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 210

ggctacgatg actatgatga gatgacctac tttaacatc 39

<210> 211

<211> 333

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 211

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gaacatttac agcaacttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggatgctgg agtcccatca 180

aggttctctg gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgccaaagt gcttttgata gtgatagtac tgaaaacact 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 212

<211> 654

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 212

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gaacatttac agcaacttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggatgctgg agtcccatca 180

aggttctctg gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgccaaagt gcttttgata gtgatagtac tgaaaacact 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttag 654

<210> 213

<211> 363

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 213

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agctatgcaa tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attactagta ttggtagcac agtctacgcg 180

agcagcgcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag aggctacgat 300

gactatgatg agatgaccta ctttaacatc tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agc 363

<210> 214

<211> 1356

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 214

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agctatgcaa tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attactagta ttggtagcac agtctacgcg 180

agcagcgcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag aggctacgat 300

gactatgatg agatgaccta ctttaacatc tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaatga 1356

<210> 215

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 215

caggccagtc agaacattta cagcaactta gcc 33

<210> 216

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 216

ggtgcatcca atctggatgc t 21

<210> 217

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 217

caaagtgctt ttgatagtga tagtactgaa aacact 36

<210> 218

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 218

agctatgcaa tgagc 15

<210> 219

<211> 48

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 219

gtcattacta gtattggtag cacagtctac gcgagcagcg cgaaaggc 48

<210> 220

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 220

ggctacgatg actatgatga gatgacctac tttaacatc 39

<210> 221

<211> 336

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 221

gcagccgtgc tgacccagac accatcgccc gtgtctgcag ctatgggaga cacagtcacc 60

atcaagtgcc agtccagtca gagtgtttat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccagggc agcctcccag gctcctgatc tatgatgcat ccaatctgcc atctggggtc 180

ccatcacggt tcagcggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ctaggcgatt atgatgatga tgctgataat 300

gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgt 336

<210> 222

<211> 657

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 222

gcagccgtgc tgacccagac accatcgccc gtgtctgcag ctatgggaga cacagtcacc 60

atcaagtgcc agtccagtca gagtgtttat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccagggc agcctcccag gctcctgatc tatgatgcat ccaatctgcc atctggggtc 180

ccatcacggt tcagcggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ctaggcgatt atgatgatga tgctgataat 300

gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 657

<210> 223

<211> 339

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 223

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tatgtaatga tctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatcact tggagtgctg gtacatacta cgcgagctgg 180

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgccg gaggtggtgg tagtatttat 300

gatatttggg gcccgggcac cctggtcacc gtctcgagc 339

<210> 224

<211> 1332

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 224

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tatgtaatga tctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatcact tggagtgctg gtacatacta cgcgagctgg 180

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgccg gaggtggtgg tagtatttat 300

gatatttggg gcccgggcac cctggtcacc gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg 360

gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 420

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 480

agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 540

gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 600

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 660

acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 720

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 780

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 840

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacgcca gcacgtaccg tgtggtcagc 900

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 960

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1020

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1080

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1140

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1200

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1260

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1320

ccgggtaaat ga 1332

<210> 225

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 225

cagtccagtc agagtgttta taagaacaac tacttatcc 39

<210> 226

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 226

gatgcatcca atctgccatc t 21

<210> 227

<211> 33

<212> DNA

<213

> Oryctolagus cuniculus

<400> 227

ctaggcgatt atgatgatga tgctgataat gct 33

<210> 228

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 228

agctatgtaa tgatc 15

<210> 229

<211> 45

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 229

atcacttgga gtgctggtac atactacgcg agctgggcga aaggc 45

<210> 230

<211> 24

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 230

ggtggtggta gtatttatga tatt 24

<210> 231

<211> 336

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 231

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc agtccagtca gagtgtctat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccaggaa aagcccctaa gctcctgatc tatgatgcat ccaatctgcc atctggagtc 180

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctgga acagaattca ctctcaccat cagcagcctg 240

cagcctgatg attttgcaac ttattactgc ctaggcgatt atgatgatga tgctgataat 300

gctttcggcg gaggaaccaa ggtggaaatc aaacgt 336

<210> 232

<211> 657

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 232

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc agtccagtca gagtgtctat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccaggaa aagcccctaa gctcctgatc tatgatgcat ccaatctgcc atctggagtc 180

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctgga acagaattca ctctcaccat cagcagcctg 240

cagcctgatg attttgcaac ttattactgc ctaggcgatt atgatgatga tgctgataat 300

gctttcggcg gaggaaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 657

<210> 233

<211> 345

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 233

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agctatgtaa tgatctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagta catcggaatc acttggagtg ctggtacata ctacgcgagc 180

agtgcgaaag gccgattcac catctccaga gacaattcca agaacaccct gtatcttcaa 240

atgaacagcc tgagagctga ggacactgct gtgtattact gtgctggagg tggtggtagt 300

atctatgata tttggggcca agggaccctc gtcaccgtct cgagc 345

<210> 234

<211> 1338

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 234

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt agctatgtaa tgatctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagta catcggaatc acttggagtg ctggtacata ctacgcgagc 180

agtgcgaaag gccgattcac catctccaga gacaattcca agaacaccct gtatcttcaa 240

atgaacagcc tgagagctga ggacactgct gtgtattact gtgctggagg tggtggtagt 300

atctatgata tttggggcca agggaccctc gtcaccgtct cgagcgcctc caccaagggc 360

ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 540

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 660

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acgccagcac gtaccgtgtg 900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 960

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320

ctgtctccgg gtaaatga 1338

<210> 235

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 235

cagtccagtc agaatgttta taagaacaac tacttatcc 39

<210> 236

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 236

aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 237

<211> 32

<212> DNA

<213

> Oryctolagus cuniculus

<400> 237

gcaggcggtt ataccagtag tagtgataat gc 32

<210> 238

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 238

agctatgtaa tgatc 15

<210> 239

<211> 45

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 239

atcacttgga gtgctggtac atactacgcg agcagtgcga aaggc 45

<210> 240

<211> 24

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 240

ggtggtggta gtatctatga tatt 24

<210> 241

<211> 333

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 241

gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcatttac agcaatttag cctggtatca gcagagacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatgat gcatccactc tggaatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg cctcttacta ctgtcaacag ggttttactg ttagtgatat tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 242

<211> 654

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 242

gcctatgata tgacccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gagcatttac agcaatttag cctggtatca gcagagacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatgat gcatccactc tggaatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg cctcttacta ctgtcaacag ggttttactg ttagtgatat tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttag 654

<210> 243

<211> 354

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 243

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtaac tatgcagtgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt ggtcgtaatg gtaacacatg gtacgcgagc 180

tgggcaagag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa gcgaggacac ggccacatat ttctgtgcca gaggatatgg ccgtagtgtt 300

gcttattacg tctttaacat ctggggccca ggcaccctcg tcaccgtctc gagc 354

<210> 244

<211> 1347

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 244

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggattctc cctcagtaac tatgcagtgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggaatcatt ggtcgtaatg gtaacacatg gtacgcgagc 180

tgggcaagag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa gcgaggacac ggccacatat ttctgtgcca gaggatatgg ccgtagtgtt 300

gcttattacg tctttaacat ctggggccca ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcctcc 360

accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gcccaaatct 660

tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 720

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta cgccagcacg 900

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 960

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1020

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1260

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1320

agcctctccc tgtctccggg taaatga 1347

<210> 245

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 245

caggccagtc agagcattta cagcaattta gcc 33

<210> 246

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 246

gatgcatcca ctctggaatc t 21

<210> 247

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 247

caacagggtt ttactgttag tgatattgat aatgct 36

<210> 248

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 248

aactatgcag tgggc 15

<210> 249

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 249

atcattggtc gtaatggtaa cacatggtac gcgagctggg caagaggc 48

<210> 250

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 250

ggatatggcc gtagtgttgc ttattacgtc tttaacatc 39

<210> 251

<211> 333

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 251

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcatttac agcaatcttg cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactc tggaatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgccaacag ggttttactg ttagtgatat tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 252

<211> 654

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 252

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcatttac agcaatcttg cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactc tggaatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgccaacag ggttttactg ttagtgatat tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttag 654

<210> 253

<211> 363

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 253

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt aactatgcag tgggctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggaatc attggtcgta atggtaacac atggtacgcg 180

agctctgcaa gaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag aggatatggc 300

cgtagtgttg cttattacgt ctttaacatc tggggcccag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agc 363

<210> 254

<211> 1356

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 254

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt aactatgcag tgggctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggaatc attggtcgta atggtaacac atggtacgcg 180

agctctgcaa gaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag aggatatggc 300

cgtagtgttg cttattacgt ctttaacatc tggggcccag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaatga 1356

<210> 255

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 255

caggccagtc agagcattta cagcaatctt gcc 33

<210> 256

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 256

gatgcatcca ctctggaatc t 21

<210> 257

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 257

caacagggtt ttactgttag tgatattgat aatgct 36

<210> 258

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 258

aactatgcag tgggc 15

<210> 259

<211> 48

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 259

atcattggtc gtaatggtaa cacatggtac gcgagctctg caagaggc 48

<210> 260

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 260

ggatatggcc gtagtgttgc ttattacgtc tttaacatc 39

<210> 261

<211> 336

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 261

gccgatgttg tgatgaccca gactccagcc tccgtgtctc aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tgaggacatt tataacttat tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctat tctgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca gagtacactc tcaccatcag cggcctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa aacaattatc ttgttactac ttatggtgtt 300

gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgt 336

<210> 262

<211> 657

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 262

gccgatgttg tgatgaccca gactccagcc tccgtgtctc aacctgtggg aggcacagtc 60

accatcaagt gccaggccag tgaggacatt tataacttat tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagct cctgatctat tctgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca gagtacactc tcaccatcag cggcctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa aacaattatc ttgttactac ttatggtgtt 300

gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 657

<210> 263

<211> 360

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 263

caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60

acctgtacag tctctggatt ctccctcagt agctatgcaa tgatctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaata catcggatac attgatactg atactagcgc atactacgcg 180

agctgggtga aaggccgatt caccatctcc agaacctcga ccacggtgga tctcaaaatc 240

actagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagatctta tgctgcttat 300

ggtggttatc ctgctacttt tgatccctgg ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 264

<211> 1353

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 264

caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60

acctgtacag tctctggatt ctccctcagt agctatgcaa tgatctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaata catcggatac attgatactg atactagcgc atactacgcg 180

agctgggtga aaggccgatt caccatctcc agaacctcga ccacggtgga tctcaaaatc 240

actagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagatctta tgctgcttat 300

ggtggttatc ctgctacttt tgatccctgg ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1353

<210> 265

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 265

caggccagtg aggacattta taacttattg gcc 33

<210> 266

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 266

tctgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 267

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 267

caaaacaatt atcttgttac tacttatggt gttgct 36

<210> 268

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 268

agctatgcaa tgatc 15

<210> 269

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 269

tacattgata ctgatactag cgcatactac gcgagctggg tgaaaggc 48

<210> 270

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 270

tcttatgctg cttatggtgg ttatcctgct actttt 36

<210> 271

<211> 333

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 271

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtga ggacatttac aacttattgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagctcct gatctattct gcatccactc tggcatctgg ggtcccatct 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaac aactatcttg ttactactta tggtgttgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 272

<211> 654

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 272

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtga ggacatttac aacttattgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagctcct gatctattct gcatccactc tggcatctgg ggtcccatct 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaac aactatcttg ttactactta tggtgttgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttag 654

<210> 273

<211> 366

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 273

caggtacagc tggtggagtc tggtggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cttctggatt caccttcagt agctatgcaa tgatctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaata catcggatac attgatactg atactagcgc atactacgca 180

agcagtgtga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtacctg 240

caaatgtcta gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgctag atcttatgct 300

gcttatggtg gttatcctgc tacttttgat ccctggggcc aaggtaccct cgtcaccgtc 360

tcgagc 366

<210> 274

<211> 1359

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 274

caggtacagc tggtggagtc tggtggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cttctggatt caccttcagt agctatgcaa tgatctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaata catcggatac attgatactg atactagcgc atactacgca 180
agcagtgtga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtacctg 240
caaatgtcta gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgctag atcttatgct 300
gcttatggtg gttatcctgc tacttttgat ccctggggcc aaggtaccct cgtcaccgtc 360
tcgagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 420
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 660
gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 720
gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 780
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900
tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1020
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1260
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 1359

<210> 275
<211> 33
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus
<400> 275
caggccagtg aggacattta caacttattg gcc 33
<210> 276
<211> 21
<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 276

tctgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 277

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 277

caaaacaact atcttgttac tacttatggt gttgct 36

<210> 278

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 278

agctatgcaa tgatc 15

<210> 279

<211> 48

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 279

tacattgata ctgatactag cgcatactac gcaagcagtg tgaaaggc 48

<210> 280

<211> 42

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 280

tcttatgctg cttatggtgg ttatcctgct acttttgatc cc 42

<210> 281

<211> 333

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 281

gcctatgata tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gaacattggt agctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccgaactcct gatctacagg gcgtccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttataata gtgagaatct tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 333

<210> 282

<211> 654

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 282

gcctatgata tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtga gaacattggt agctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccgaactcct gatctacagg gcgtccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttataata gtgagaatct tgataatgct 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttag 654

<210> 283

<211> 345

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 283

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtatg tattcaatgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggatggatt agttatggtg gtactgcata ttacgcgagc 180

tgggcgaagg gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggagct gaagatcacc 240

agtccgacaa tcgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagagactcc tgttaattat 300

tatttggaca tttggggcca ggggaccctc gtcaccgtct cgagc 345

<210> 284

<211> 1338

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 284

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtatg tattcaatgg gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggatggatt agttatggtg gtactgcata ttacgcgagc 180

tgggcgaagg gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggagct gaagatcacc 240

agtccgacaa tcgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagagactcc tgttaattat 300

tatttggaca tttggggcca ggggaccctc gtcaccgtct cgagcgcctc caccaagggc 360

ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 540

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 660

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acgccagcac gtaccgtgtg 900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 960

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320

ctgtctccgg gtaaatga 1338

<210> 285

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 285

caggccagtg agaacattgg tagctactta gcc 33

<210> 286

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 286

agggcgtcca ctctggcatc t 21

<210> 287

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 287

caacagggtt ataatagtga gaatcttgat aatgct 36

<210> 288

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 288

atgtattcaa tgggc 15

<210> 289

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 289

tggattagtt atggtggtac tgcatattac gcgagctggg cgaagggc 48

<210> 290

<211> 30

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 290

gagactcctg ttaattatta tttggacatt 30

<210> 291

<211> 333

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 291

gcctatgata tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtga gaacattggt agctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagctcct gatctatagg gcttccactc tggcatctgg ggtcccatct 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaacag ggttacaata gtgagaatct tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 333

<210> 292

<211> 654

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 292

gcctatgata tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtga gaacattggt agctacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagctcct gatctatagg gcttccactc tggcatctgg ggtcccatct 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaacag ggttacaata gtgagaatct tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttag 654

<210> 293

<211> 354

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 293

caggtacagc tggtggagtc tggtggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cttctggatt caccttcagt atgtattcaa tgggctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaata catcggatgg attagttatg gtggtactgc atactacgct 180

agcagcgcta agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtacctg 240

caaatgtcta gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgctag agagactcct 300

gttaattact acttggacat ttggggccaa ggtaccctcg tcaccgtctc gagc 354

<210> 294

<211> 1347

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 294

caggtacagc tggtggagtc tggtggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cttctggatt caccttcagt atgtattcaa tgggctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaata catcggatgg attagttatg gtggtactgc atactacgct 180

agcagcgcta agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtacctg 240

caaatgtcta gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgctag agagactcct 300

gttaattact acttggacat ttggggccaa ggtaccctcg tcaccgtctc gagcgcctcc 360

accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gcccaaatct 660

tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 720

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta cgccagcacg 900

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 960

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gccccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1020

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1260

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1320

agcctctccc tgtctccggg taaatga 1347

<210> 295

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 295

caggccagtg agaacattgg tagctactta gcc 33

<210> 296

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 296

agggcttcca ctctggcatc t 21

<210> 297

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 297

caacagggtt acaatagtga gaatcttgat aatgct 36

<210> 298

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 298

atgtattcaa tgggc 15

<210> 299

<211> 48

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 299

tggattagtt atggtggtac tgcatactac gctagcagcg ctaagggc 48

<210> 300

<211> 30

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 300

gagactcctg ttaattacta cttggacatt 30

<210> 301

<211> 327

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 301

gcattcgaat tgacccagac tccatcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gaacattgtt accaatttag cctggtatca acagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttattt ctgtcagagc tatgatggtt ttaatagtgc tgggttcggc 300

ggagggaccg aggtggtggt caaacgt 327

<210> 302

<211> 648

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 302

gcattcgaat tgacccagac tccatcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gaacattgtt accaatttag cctggtatca acagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gccgatgctg ccacttattt ctgtcagagc tatgatggtt ttaatagtgc tgggttcggc 300

ggagggaccg aggtggtggt caaacgtacg gtagcggccc catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 303

<211> 360

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 303

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtggc tacgacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

ggaaaggggc tggaatacat cggactcatt agttatgatg gtaacacata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaagtcttta tgctggtcct 300

aatgctggta tcggaccgtt taacatctgg ggccagggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 304

<211> 1353

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 304

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtggc tacgacatga gctgggtccg ccaggctcca 120

ggaaaggggc tggaatacat cggactcatt agttatgatg gtaacacata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaagtcttta tgctggtcct 300

aatgctggta tcggaccgtt taacatctgg ggccagggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1353

<210> 305

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 305

caggccagtc agaacattgt taccaattta gcc 33

<210> 306

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 306

ggtgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 307

<211> 30

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 307

cagagctatg atggttttaa tagtgctggg 30

<210> 308

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 308

ggctacgaca tgagc 15

<210> 309

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 309

ctcattagtt atgatggtaa cacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 310

<211> 45

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 310

agtctttatg ctggtcctaa tgctggtatc ggaccgttta acatc 45

<210> 311

<211> 327

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 311

gcattccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gaacattgtt accaacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagctcct gatctatggt gcatccactc tggcatctgg ggtcccatct 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcagagc tatgatggtt tcaatagtgc tggtttcggc 300

ggaggaacca aggtggaaat caaacgt 327

<210> 312

<211> 648

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 312

gcattccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gaacattgtt accaacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagtcc ctaagctcct gatctatggt gcatccactc tggcatctgg ggtcccatct 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcagagc tatgatggtt tcaatagtgc tggtttcggc 300

ggaggaacca aggtggaaat caaacgtacg gtagcggccc catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 313

<211> 369

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 313

caggtacagc tggtggagtc tggtggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cttctggatt ctccctcagt ggctacgaca tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtgggactc attagttatg atggtaacac atactacgcg 180

acctccgcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtacctg 240

caaatgtcta gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgctag aagtctttat 300

gctggtccta atgctggtat cggaccgttt aacatctggg gccaaggtac cctcgtcacc 360

gtctcgagc 369

<210> 314

<211> 1362

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 314

caggtacagc tggtggagtc tggtggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cttctggatt ctccctcagt ggctacgaca tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtgggactc attagttatg atggtaacac atactacgcg 180

acctccgcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtacctg 240

caaatgtcta gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgctag aagtctttat 300

gctggtccta atgctggtat cggaccgttt aacatctggg gccaaggtac cctcgtcacc 360

gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 720

ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacgcca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1362

<210> 315

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 315

caggccagtc agaacattgt taccaactta gcc 33

<210> 316

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 316

ggtgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 317

<211> 29

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 317

cagagctatg atggtttcaa tagtgctgg 29

<210> 318

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 318

ggctacgaca tgagc 15

<210> 319

<211> 48

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 319

ctcattagtt atgatggtaa cacatactac gcgacctccg cgaaaggc 48

<210> 320

<211> 45

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 320

agtctttatg ctggtcctaa tgctggtatc ggaccgttta acatc 45

<210> 321

<211> 336

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 321

gccgccgtgc tgacccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60

atcagttgcc agtccagtca gaatgtttat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tacaaggcat ccactctggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcaaaggcgg tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcgacgtg 240

cagtgtgacg ctgctgccac ttactactgt gcaggcggtt ataccagtag tagtgataat 300

gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgt 336

<210> 322

<211> 656

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 322

gccgccgtgc tgacccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60

atcagttgcc agtccagtca gaatgtttat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tacaaggcat ccactctggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcaaaggcgg tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcgacgtg 240

cagtgtgacg ctgctgccac ttactactgt gcaggcggtt ataccagtag tagtgataat 300

gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgtta 656

<210> 323

<211> 351

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 323

cagtcggtgg aggcgtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtacc tactggatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagacatt tattttagta atgaagaaac aaactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt taccatctcc aaaacctcga ccacggtgga tctgaatgtc 240

atcagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggttc tcctgatgtt 300

gatattggta tagatatgtg gggcccgggc accctcgtca ccgtctcgag c 351

<210> 324

<211> 1344

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 324

cagtcggtgg aggcgtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtacc tactggatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagacatt tattttagta atgaagaaac aaactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt taccatctcc aaaacctcga ccacggtgga tctgaatgtc 240

atcagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggttc tcctgatgtt 300

gatattggta tagatatgtg gggcccgggc accctcgtca ccgtctcgag cgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgc cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa atga 1344

<210> 325

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 325

cagtccagtc agaatgttta taagaacaac tacttatcc 39

<210> 326

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 326

aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 327

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 327

gcaggcggtt ataccagtag tagtgataat gct 33

<210> 328

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 328

acctactgga tgagc 15

<210> 329

<211> 51

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 329

gacatttatt ttagtaatga agaaacaaac tacgcgagct gggcgaaagg c 51

<210> 330

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 330

ggttctcctg atgttgatat tggtatagat atg 33

<210> 331

<211> 336

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 331

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc agtccagtca gaatgtttat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccaggga aagtccctaa gctcctgatc tataaggcat ccactctggc atctggggtc 180

ccatctcgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 240

cagcctgaag atgttgcaac ttattactgt gcaggcggtt ataccagtag tagtgataat 300

gctttcggcg gaggaaccaa ggtggaaatc aaacgt 336

<210> 332

<211> 657

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 332

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc agtccagtca gaatgtttat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccaggga aagtccctaa gctcctgatc tataaggcat ccactctggc atctggggtc 180

ccatctcgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 240

cagcctgaag atgttgcaac ttattactgt gcaggcggtt ataccagtag tagtgataat 300

gctttcggcg gaggaaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 657

<210> 333

<211> 360

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 333

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt acctactgga tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagac atttacttta gtaatgaaga aacaaactac 180

gcgagcagcg cgaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagaggttct 300

cctgatgttg atattggtat agatatgtgg ggcccaggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 334

<211> 1353

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 334

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt acctactgga tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagac atttacttta gtaatgaaga aacaaactac 180

gcgagcagcg cgaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagaggttct 300

cctgatgttg atattggtat agatatgtgg ggcccaggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1353

<210> 335

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 335

cagtccagtc agaatgttta taagaacaac tacttatcc 39

<210> 336

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 336

aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 337

<211> 33

<212> DNA

<213

> Oryctolagus cuniculus

<400> 337

gcaggcggtt ataccagtag tagtgataat gct 33

<210> 338

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 338

acctactgga tgagc 15

<210> 339

<211> 51

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 339

gacatttact ttagtaatga agaaacaaac tacgcgagca gcgcgaaagg c 51

<210> 340

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 340

ggttctcctg atgttgatat tggtatagat atg 33

<210> 341

<211> 336

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 341

gcagccgtgc tgacccagac accatcgccc gtgtctgcag ctgtgggaga cacagtcacc 60

atcaagtgcc agtccagtca gagtgtttat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tatgatgcat ccaatctgcc atctggggtc 180

ccatcacggt tcagcggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ctaggcgatt atgatgatga tactgataat 300

ggtttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgt 336

<210> 342

<211> 657

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 342

gcagccgtgc tgacccagac accatcgccc gtgtctgcag ctgtgggaga cacagtcacc 60

atcaagtgcc agtccagtca gagtgtttat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tatgatgcat ccaatctgcc atctggggtc 180

ccatcacggt tcagcggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ctaggcgatt atgatgatga tactgataat 300

ggtttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 657

<210> 343

<211> 336

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 343

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tatgcaatga tctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatcatt tggagtggtg gcacctacta cgcgacctgg 180

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgca aatcaccagt 240

ccgacaaccg aggacgcggc cacctatttc tgtgccgcag gtggtggtag tatttatgat 300

gtttggggcc cgggcaccct ggtcaccgtc tcgagc 336

<210> 344

<211> 1329

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 344

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tatgcaatga tctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatacat cggaatcatt tggagtggtg gcacctacta cgcgacctgg 180

gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgca aatcaccagt 240

ccgacaaccg aggacgcggc cacctatttc tgtgccgcag gtggtggtag tatttatgat 300

gtttggggcc cgggcaccct ggtcaccgtc tcgagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc 360

ttcccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggctgcctg 420

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 480

ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg 540

gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag 600

cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca 660

tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttcct cttccccca 720

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 780

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 840

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 900

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960

aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1020

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080

acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1140

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1200

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1260

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1320

ggtaaatga 1329

<210> 345

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 345

cagtccagtc agagtgttta taagaacaac tacttatcc 39

<210> 346

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 346

gatgcatcca atctgccatc t 21

<210> 347

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 347

ctaggcgatt atgatgatga tactgataat ggt 33

<210> 348

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 348

agctatgcaa tgatc 15

<210> 349

<211> 45

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 349

atcatttgga gtggtggcac ctactacgcg acctgggcga aaggc 45

<210> 350

<211> 24

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 350

ggtggtggta gtatttatga tgtt 24

<210> 351

<211> 336

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 351

gccctggtga tgacccagac tccatcctcc acgtctgaac cagtgggagg cacagtcacc 60

atcaattgcc aggctagtca gaatattggt aacgacctat cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccgagctcct aatctattct acatccaaac tggcaactgg ggtcccaaag 180

cggttcagtg gcagcagatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgctg ccacttacta ctgtctaggt gtttatagtt atattagtga tgatggtaat 300

gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgt 336

<210> 352

<211> 657

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 352

gccctggtga tgacccagac tccatcctcc acgtctgaac cagtgggagg cacagtcacc 60

atcaattgcc aggctagtca gaatattggt aacgacctat cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccgagctcct aatctattct acatccaaac tggcaactgg ggtcccaaag 180

cggttcagtg gcagcagatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgctg ccacttacta ctgtctaggt gtttatagtt atattagtga tgatggtaat 300

gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 657

<210> 353

<211> 360

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 353

cagtcggtgg aggagttcgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcaataac tatgcaatga cctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cgggatcatt ggtagtattg gtaccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattctt catctccaaa acctcgacca ctgtggatct gaaaatcatt 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatgctgg cgttactgtt 300

gatggttatg gctactactt taacatctgg ggcccaggca ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 354

<211> 1353

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 354

cagtcggtgg aggagttcgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctggattctc cctcaataac tatgcaatga cctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cgggatcatt ggtagtattg gtaccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattctt catctccaaa acctcgacca ctgtggatct gaaaatcatt 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatgctgg cgttactgtt 300

gatggttatg gctactactt taacatctgg ggcccaggca ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1353

<210> 355

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 355

caggctagtc agaatattgg taacgaccta tcc 33

<210> 356

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 356

tctacatcca aactggcaac t 21

<210> 357

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 357

ctaggtgttt atagttatat tagtgatgat ggtaatgct 39

<210> 358

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 358

aactatgcaa tgacc 15

<210> 359

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 359

atcattggta gtattggtac cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 360

<211> 45

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 360

gatgctggcg ttactgttga tggttatggc tactacttta acatc 45

<210> 361

<211> 336

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 361

gccatcgaaa tgacccagac tccattctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gaccattagc aactacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggaatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttatacta tcagtaatgt tgataacaat 300

gttttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgt 336

<210> 362

<211> 657

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 362

gccatcgaaa tgacccagac tccattctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtca gaccattagc aactacttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggaatctgg ggtcccatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

gacgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttatacta tcagtaatgt tgataacaat 300

gttttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 657

<210> 363

<211> 345

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 363

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggggatccct gacactcacc 60

tgcgcagcct ctggattctc cctcactggc tacaacttgg tctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggattcatt agttatggtg ataccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtgactct gacgatcacc 240

gatctgcaac cttcagacac gggcacctat ttctgtgcca gagagactgc taatacttat 300

gattatggca tctggggccc aggcaccctc gtcaccgtct cgagc 345

<210> 364

<211> 1338

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 364

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggggatccct gacactcacc 60

tgcgcagcct ctggattctc cctcactggc tacaacttgg tctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggattcatt agttatggtg ataccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtgactct gacgatcacc 240

gatctgcaac cttcagacac gggcacctat ttctgtgcca gagagactgc taatacttat 300

gattatggca tctggggccc aggcaccctc gtcaccgtct cgagcgcctc caccaagggc 360

ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 540

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 660

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acgccagcac gtaccgtgtg 900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 960

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320

ctgtctccgg gtaaatga 1338

<210> 365

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 365

caggccagtc agaccattag caactactta gcc 33

<210> 366

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 366

ggtgcatcca atctggaatc t 21

<210> 367

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 367

caacagggtt atactatcag taatgttgat aacaatgtt 39

<210> 368

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 368

ggctacaact tggtc 15

<210> 369

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 369

ttcattagtt atggtgatac cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 370

<211> 30

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 370

gagactgcta atacttatga ttatggcatc 30

<210> 371

<211> 336

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 371

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc aggctagtca gaccattagc aactacttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggaatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgtcaacag ggttatacta tcagtaatgt tgataacaat 300

gttttcggcg gaggaaccaa ggtggaaatc aaacgt 336

<210> 372

<211> 657

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 372

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc aggctagtca gaccattagc aactacttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccaatc tggaatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgtcaacag ggttatacta tcagtaatgt tgataacaat 300

gttttcggcg gaggaaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 657

<210> 373

<211> 354

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 373

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt ggctacaact tggtctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggattc attagttatg gtgataccac atactacgct 180

agctctgcta aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agagactgct 300

aatacttatg attatggcat ctggggccaa gggaccctcg tcaccgtctc gagc 354

<210> 374

<211> 1347

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 374

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt ggctacaact tggtctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggattc attagttatg gtgataccac atactacgct 180

agctctgcta aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag agagactgct 300

aatacttatg attatggcat ctggggccaa gggaccctcg tcaccgtctc gagcgcctcc 360

accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttga gcccaaatct 660

tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 720

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta cgccagcacg 900

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 960

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1020

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1260

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1320

agcctctccc tgtctccggg taaatga 1347

<210> 375

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 375

caggctagtc agaccattag caactactta gcc 33

<210> 376

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 376

ggtgcatcca atctggaatc t 21

<210> 377

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 377

caacagggtt atactatcag taatgttgat aacaatgtt 39

<210> 378

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 378

ggctacaact tggtc 15

<210> 379

<211> 48

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 379

ttcattagtt atggtgatac cacatactac gctagctctg ctaaaggc 48

<210> 380

<211> 30

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 380

gagactgcta atacttatga ttatggcatc 30

<210> 381

<211> 336

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 381

gccgccgtgc tgacccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60

atcagttgcc agtccagtca gaatgtttat aagaacaact atttatcctg gtatcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tacaaggctt ccactctggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcgacgtg 240

cagtgtgacg ctgctgccac ttactactgt gcaggcggtt atagtagtag tagtgataat 300

gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgt 336

<210> 382

<211> 657

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 382

gccgccgtgc tgacccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60

atcagttgcc agtccagtca gaatgtttat aagaacaact atttatcctg gtatcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tacaaggctt ccactctggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcgacgtg 240

cagtgtgacg ctgctgccac ttactactgt gcaggcggtt atagtagtag tagtgataat 300

gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 657

<210> 383

<211> 351

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 383

cagtcggtgg aggcgtccgg gggtcgtctg gtcatgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtacc tactggatgt cctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagacatt tattttagta atgaggaaac aaactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt taccatctcc aaaacctcga ccacggtgga tctgaatgtc 240

atcagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg caagaggttc tcctgatgtt 300

gagattgcta tagatatgtg gggccagggc accctcgtca ccgtctcgag c 351

<210> 384

<211> 1344

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 384

cagtcggtgg aggcgtccgg gggtcgtctg gtcatgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattctc cctcagtacc tactggatgt cctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagacatt tattttagta atgaggaaac aaactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt taccatctcc aaaacctcga ccacggtgga tctgaatgtc 240

atcagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg caagaggttc tcctgatgtt 300

gagattgcta tagatatgtg gggccagggc accctcgtca ccgtctcgag cgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgc cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa atga 1344

<210> 385

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 385

cagtccagtc agaatgttta taagaacaac tatttatcc 39

<210> 386

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 386

aaggcttcca ctctggcatc t 21

<210> 387

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 387

gcaggcggtt atagtagtag tagtgataat gct 33

<210> 388

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 388

acctactgga tgtcc 15

<210> 389

<211> 51

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 389

gacatttatt ttagtaatga ggaaacaaac tacgcgacct gggcgaaagg c 51

<210> 390

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 390

ggttctcctg atgttgagat tgctatagat atg 33

<210> 391

<211> 336

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 391

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc agtccagtca gaatgtttat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccaggga aagtccctaa gctcctgatc tataaggcat ccactctggc atctggggtc 180

ccatctcgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 240

cagcctgaag atgttgcaac ttattactgt gcaggcggtt ataccagtag tagtgataat 300

gctttcggcg gaggaaccaa ggtggaaatc aaacgt 336

<210> 392

<211> 657

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 392

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc agtccagtca gaatgtttat aagaacaact acttatcctg gtatcagcag 120

aaaccaggga aagtccctaa gctcctgatc tataaggcat ccactctggc atctggggtc 180

ccatctcgtt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 240

cagcctgaag atgttgcaac ttattactgt gcaggcggtt ataccagtag tagtgataat 300

gctttcggcg gaggaaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tagcggcccc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 657

<210> 393

<211> 360

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 393

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt acctactgga tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagac atttacttta gtaatgaaga aacaaactac 180

gcgaccagcg cgaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagaggttct 300

cctgatgttg agattgctat agatatgtgg ggccaaggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

<210> 394

<211> 1353

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 394

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt acctactgga tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagac atttacttta gtaatgaaga aacaaactac 180

gcgaccagcg cgaaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agctgaggac actgctgtgt attactgtgc tagaggttct 300

cctgatgttg agattgctat agatatgtgg ggccaaggga ccctcgtcac cgtctcgagc 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 660

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1353

<210> 395

<211> 39

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 395

cagtccagtc agaatgttta taagaacaac tacttatcc 39

<210> 396

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 396

aaggcatcca ctctggcatc t 21

<210> 397

<211> 33

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 397

gcaggcggtt ataccagtag tagtgataat gct 33

<210> 398

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 398

acctactgga tgagc 15

<210> 399

<211> 51

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 399

gacatttact ttagtaatga agaaacaaac tacgcgacca gcgcgaaagg c 51

<210> 400

<211> 33

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 400

ggttctcctg atgttgagat tgctatagat atg 33

<210> 401

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 401

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn

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

85 90 95
Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

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

<210> 402

<211> 451

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 402

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

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

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

Gly Ile Ile Gly Arg Asn Gly Asn Thr Trp Tyr Ala Ser Ser Ala Arg

50 55 60

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

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

Arg Gly Tyr Gly Arg Ser Val Ala Tyr Tyr Val Phe Asn Ile Trp Gly
100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 403

<211> 654

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 403

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggccagtca gagcatttac agcaatcttg cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactc tggaatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgccaacag ggttttactg ttagtgatat tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttag 654

<210> 404

<211> 1356

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 404

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt aactatgcag tgggctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggaatc attggtcgta atggtaacac atggtacgcg 180

agctctgcaa gaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag aggatatggc 300

cgtagtgttg cttactacgt ctttaacatc tggggcccag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacgc gagagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaatga 1356

<210> 405

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 405

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Phe Thr Val Ser Asp

85 90 95

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 406

<211> 228

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 406

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Gly Arg Asn Gly Asn Thr Trp Tyr Ala Ser Ser Ala Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Tyr Gly Arg Ser Val Ala Tyr Tyr Val Phe Asn Ile Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His

225

<210> 407

<211> 217

<212> PRT

<213> Synthetic

<400> 407

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ile Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

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

<210> 408
<211> 228
<212> PRT

<213> Synthetic
<400> 408
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Ile Ile Gly Arg Asn Gly Asn Thr Trp Tyr Ala Ser Ser Ala Arg
50 55 60

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

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

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His
225

<210> 409
<211> 654
<212> DNA
<213> Synthetic
<400> 409

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggccagtca gagcatttac agcaatcttg cctggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactc tggaatctgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttacta ctgccaacag ggttttactg ttagtgatat tgataatgct 300

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtag cggccccatc tgtcttcatc 360

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 420

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 480

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 540

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 600

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttag 654

<210> 410

<211> 687

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 410

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt aactatgcag tgggctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggaatc attggtcgta atggtaacac atggtacgcg 180

agctctgcaa gaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt actgtgctag aggatatggc 300

cgtagtgttg cttactacgt ctttaacatc tggggcccag ggaccctcgt caccgtctcg 360

agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacgc gagagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcactag 687

<210> 411

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 411

Ser Ser Ser His Pro Ile Phe His Arg Gly Glu Phe Ser Val Cys Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Lys Glu Val Met Val Leu Gly Glu Val Asn Ile Asn Asn Ser Val
35 40 45

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

Ser Arg Lys Ala Val Arg Arg Ala
115 120

<210> 412
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 412
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
1 5 10 15
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
20 25 30
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
35 40 45

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

<210> 413

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330